UNIVERSITE PAUL-SABATIER - TOULOUSE

UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1971 N°27

VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE PORTANT SUR 34 MALADES AYANT PRESENTÉ UNE SÉROLOGIE POSITIVE

***

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

HENRI LARROUY

Membres du Jury

M. MIGUERES	Président	
Mme LARENG		Assesseurs
M. LARROUY		
M. ALBAREDE		
M. JOVER	Suppléant	

UNIVERSITE PAUL-SABATIER - TOULOUSE

UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1971 N°27

VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE PORTANT SUR 34 MALADES AYANT PRESENTÉ UNE SÉROLOGIE POSITIVE

***

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

HENRI LARROUY

Membres du Jury

M. MIGUERES	Président
Mme LARENG	Assesseurs
M. LARROUY	Assesseurs
M. ALBAREDE	Assesseurs
M. JOVER	Suppléant

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

118, route de Narbonne

31 - TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES MEDICALES

Président de l'Université : Monsieur LARENG

1er Vice-Président : Monsieur MATHIS

Directeur de l'Unité des
Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN : Monsieur MONNIER

Directeur de l'Unité des
Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL: Monsieur ENJALBERT

Doyens honoraires : MM. LAZORTHES, GORSE, CALVET, BRUSTIER

Professeurs honoraires : MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT, DULUCQ.

- Clinique Médicale et Cardiologique	MM. DARDENNE
- Clinique Médicale Sud	GADRAT
- Clinique Chirurgicale	FICAT
- Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	POULHES
- Clinique Chirurgicale B et du Cancer	GRIMOUD
- Clinique Chirurgicale infantile et orthopédie	PASQUIE
- Clinique Chirurgicale orthopédique et traumatologique	RIEUNAU
- Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire	ENJALBERT

- Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	MM. BAZEX
- Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
- Clinique des maladies infectieuses	ARMENGAUD Max
- Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
- Clinique médicale de la première enfance	BARDIER
- Clinique de neuro-chirurgie	LAZORTHES G.
- Clinique neurologique et psychiatrique	GERAUD
- Clinique obstétricale	PONTONNIER
- Clinique odonto-stomatologique	CADENAT
- Clinique ophtalmologique	N.....
- Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
- Clinique de pneumo-phtisiologie	DELAUDE
- Clinique rhumatologique	RUFFIE René
- Accouchement et obstétricie sociale	MONROZIES
- Anatomie	BASTIDE
- Anatomie pathologique	FABRE Jacques
- Anesthésie et Réanimation	LARENG Louis
- Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT
- Biophysique médicale A	MM. AUVERGNAT
- Biophysique médicale B	BRU
- Chimie biologique	VALDIGUIE Paul
- Electro radiologique	MARQUES
_ Embryologie générale	BROUSSY Jean
- Hématologie	RUFFIE Jacques
- Histologie	BIMES
- Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	N.....
- Cardiologie clinique et expérimentale	N.....
- Hygiène et médecine sociale	MONNIER
- Immunologie	DUCOS
- Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
- Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
- Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
- Pathologie médicale	RIBAUT
- Physiologie	LAPORTE Yves
- Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET

- Sémiologie et clinique médicale	MM. LAPORTE Jacques
- Thérapeutique	DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

- Histologie et Embryologie	MM. GUILHEM
- Anatomie pathologique	BOUISSOU
- Biochimie médicale	DOUSTE-BLAZY
- Histologie et Embryologie	PLANEL
- Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
- Pathologie Médicale	BOULARD
- Physiologie	MONTASTRUC
- Physiologie	BESSOU
- Physique médicale	COMMANAY
- Pneumo-Phtisiologie	MIGUERES

PROFESSEURS SANS CHAIRE

- Anatomie pathologique	MM. FABRE Jean
- Bactériologie, parasitologie, virologie	Mme LARENG M.B.
- Biochimie médicale	VALDIGUIE Pierre
- Chirurgie générale	GEDEON
- Chirurgie générale	SARRAZIN
- Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	ESCHAPASSE
- Electro-radiologie	PONS
- Electro-radiologie	ROULLEAU
- Médecine générale et thérapeutique	BOLLINELLI
- Ophtalmologie	DEODATI
- Pédiatrie	DALOUS
- Neuro-chirurgie	ESPAGNO Jacques
- Médecine générale et thérapeutique	SUC
- Pédiatrie	REGNIER
- Médecine générale	RIBET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

- Carcinologie	MM. ESTRADE
- Médecine générale et thérapeutique	BES
- Pathologie expérimentale	GLEIZES
- Médecine générale	ARLET Jacques
- Dermatologie, Vénéréologie	DUPRE
- Thérapeutique	DENARD
- Physiologie	GERAL J. Pierre
- Cardiologie	BOUNHOURE
- Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	SALVADOR M.
- Radiologie	COMBES Pierre
- Pneumo-phtisiologie	ALBAREDE J.L.
- Pédiatrie génétique médicale	ROCHICCIOLI P.
- Chirurgie générale	ESCAT Jean
- Chirurgie générale	COSTAGLIOLA
- Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive	UTHEZA Guy
- Urologie	PONTONNIER F.
- Histologie, Embryologie, Cytogénétique	SOLEILHAVOUP
- Biophysique	GUIRAUD Robert
- Physiologie	PAGES Bernard
- Parasitologie	LARROUY
- Immunologie, Hématologie, Maladies du sang	BIERME Robert
- Anatomie et organogénèse	JUSKIEWENSKI S.
- Médecine interne	FEDOU Robert
- Médecine générale	RASCOL

AGREGES

- Médecine générale	MM. CALAZEL
- Médecine générale	LE TALLEC
- Chirurgie générale	GAUBERT
- Médecine légale	GREZES-RUEFF
- Neurologie et Psychiatrie	GAYRAL
- Ophtalmologie	BEC

AGREGES - LIBRES

- Chirurgie générale	MM. SOUQUET
- Pathologie chirurgicale	DIEULAFE
- Obstétrique	ESPAGNO G.

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

- Psychiatrie	M. LABOUCARIE

Secrétaire Général de l'Université : Monsieur PRINEAU J.P.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération en date du 12 Mai 1891).

A ma femme

A la mémoire de ma mère

A mon père

A mes frères et ma soeur

A ma famille

A tous mes amis

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur J. MIGUERES

Professeur de Pneumo-phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez fait bénéficier de votre enseignement, nous permettant d'apprécier l'étendue de vos connaissances et toute votre subtilité d'esprit.

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre Jury de Thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre plus vive reconnaissance et de notre profonde admiration.

A notre Jury de Thèse

Madame le Professeur M.B. LARENG

Professeur de Bactériologie-Virologie
Biologiste des Hôpitaux

Vous avez inspiré ce travail, puis aidé à sa réalisation.

Nous vous remercions aujourd'hui d'avoir bien accepté de le juger et vous prions d'y voir l'expression de notre respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur G. LARROUY

Maître de Conférences Agrégé de Parasitologie
Biologiste des Hôpitaux

Vous nous avez communiqué votre amour de la Médecine, du travail bien fait.

Tout au long de nos études médicales et de notre vie, vous vous êtes montré pour nous un guide aussi dévoué qu'avisé.

Daignez trouver dans ce travail tous nos remerciements ainsi que le témoignage de notre fraternelle affection.

Monsieur le Professeur J.L. ALBAREDE

Maître de Conférences Agrégé de Pneumo-phtisiologie

Très tôt, par votre enseignement, vous avez contribué à notre formation médicale.

Nous vous exprimons notre respectueuse gratitude et vous remercions d'avoir accepté d'être notre juge.

Monsieur le Professeur A. JOVER

Maître de Conférences Délégué de Pneumo-phtisiologie

Au cours de la réalisation de ce travail nous avons pu bénéficier de l'étendue de vos connaissances et de votre particulière gentillesse.

Qu'il nous soit permis de vous assurer de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur F.B. SOULA

Assistant de Faculté - Assistant des Hôpitaux

Vous nous avez apporté votre aide compétente, efficace, dynamique, tout au long de la réalisation de ce travail.

Nous avons pu apprécier votre extrême gentillesse, et découvrir la profondeur de votre amitié.

En vous assurant de notre dévouement, permettez nous de vous remercier.

A Monsieur le Docteur J.P. SEGUELA

Chef de Travaux de Parasitologie
Assistant des Hôpitaux

En maintes circonstances nous avons pu apprécier vos nombreuses qualités.

Vous nous avez toujours apporté votre aide avec une grande spontanéité.

Permettez nous de vous exprimer notre respectueuse gratitude.

Au Personnel du Laboratoire de Parasitologie

Vos encouragements et votre gentillesse nous ont amicalement soutenu.

Nous remercions tous ceux qui nous ont aidé à mener ce travail à bien, en particulier :

Monsieur le Professeur A. DELAUDE

Monsieur le Professeur J. MIGUERES

Grâce à la collaboration desquels nous avons obtenu nos sérums.

Le Personnel des Services de Pneumo-phtisiologie

Le Personnel du Laboratoire de Microbiologie II

Qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

SOMMAIRE

- INTRODUCTION

- Première partie : Etude du Virus Respiratoire Syncytial

. Chapitre I : Historique
. Chapitre II : Etude virologique
. Chapitre III : Pouvoir pathogène
. Chapitre IV : Moyens de diagnostic

- Deuxième partie : Notre travail

. Chapitre I : Exposé des résultats
. Chapitre II : Discussion des résultats
A- sur le plan biologique
B- confrontation bio-clinique
. Chapitre III : Commentaires

- CONCLUSION

- BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Peu de chapitres de la pathologie ont connu au cours de ces dernières décades un bouleversement plus profond que celui des broncho-pneumopathies infectieuses.

D'une part, raréfaction des pneumopathies bactériennes du fait des acquisitions thérapeutiques et de la généralisation de l'antibiothérapie, d'autre part, découverte de l'origine virale du plus grand nombre des broncho-pneumopathies aiguës (88 % selon certaines statistiques anglo-saxonnes).

Cependant, un même tableau clinique peut être réalisé par différents virus, et un même virus peut reproduire plusieurs tableaux cliniques. Seule la mise au point de nouvelles techniques de laboratoire, surtout dans le domaine de la sérologie, permet d'en préciser l'étiologie.

- C'est ainsi que nous avons été amenés à introduire au laboratoire de Microbiologie II de l'hôpital Purpan - Toulouse, une technique de fixation du complément pour le dépistage des affections dues au virus respiratoire syncytial.

Notre travail comporte deux principaux chapitres :

I) Etude du virus respiratoire syncytial : sans négliger les données historiques et purement virologiques, nous insisterons sur son rôle pathogène chez l'homme et sur les principales applications du diagnostic biologique.

2) Enquête portant sur 237 sujets, dont les sérums ont été étudiés par la réaction de fixation du complément à l'aide de l'antigène "B.B.L."

Nos résultats ont été par la suite confrontés avec la clinique et les données de la bibliographie.

PREMIERE PARTIE

VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL

HISTORIQUE

ETUDE VIROLOGIQUE - POUVOIR PATHOGENE - MOYENS DE DIAGNOSTIC

CHAPITRE I : HISTORIQUE

C'est au mois d'octobre 1955 que MORRIS (79) a isolé pour la première fois le virus respiratoire syncytial, sous le nom de Chimpanzee Coryza Agent (virus C.C.A.) à partir de prélèvements de gorge du chimpanzé SUE atteint d'une affection ressemblant à un rhume commun, au cours d'une épidémie de cette maladie dans un groupe de chimpanzés du Water Reed Army Institute of Research.

Peu après, en 1956, CHANOCK (17, 21) isole un virus identique chez un enfant atteint de broncho-pneumonie, puis chez un enfant atteint de laryngotrachéobronchite. Il observe chez ces deux malades et chez des témoins hospitalisés pour une affection non respiratoire une ascencion du taux des anticorps neutralisants. Il ne peut donc établir de corrélation formelle entre l'infection et les symptômes respiratoires observés.

A cette époque, l'effet cytopathogène syncytial, en culture de tissu, est remarqué pour la première fois.

Depuis ce travail initial, de nombreuses recherches ont été effectuées aux Etats-Unis, par le groupe de CHANOCK à Washington (18, 56, 60, 67, 86), par celui de HILLEMAN à Philadelphie (45, 73, 91), celui de HAMRE à Chicago (6, 46, 47), ainsi que par d'autres auteurs (ADAMS : 1, ROWE : 95) et ont apporté la preuve du rôle pathogène de ce virus :

- tout d'abord par l'isolement du virus au cours de broncho-pneumopathies chez des enfants, avec réactions sérologiques positives, à l'inverse des sujets témoins,

- ensuite par la production d'affection respiratoire, lors de l'administration par voie nasale du virus, chez des volontaires adultes, avec réponse anticorpale sérique positive.

En Europe, il a été isolé en 1961 par BRETON (13) et PEACOCK (88).

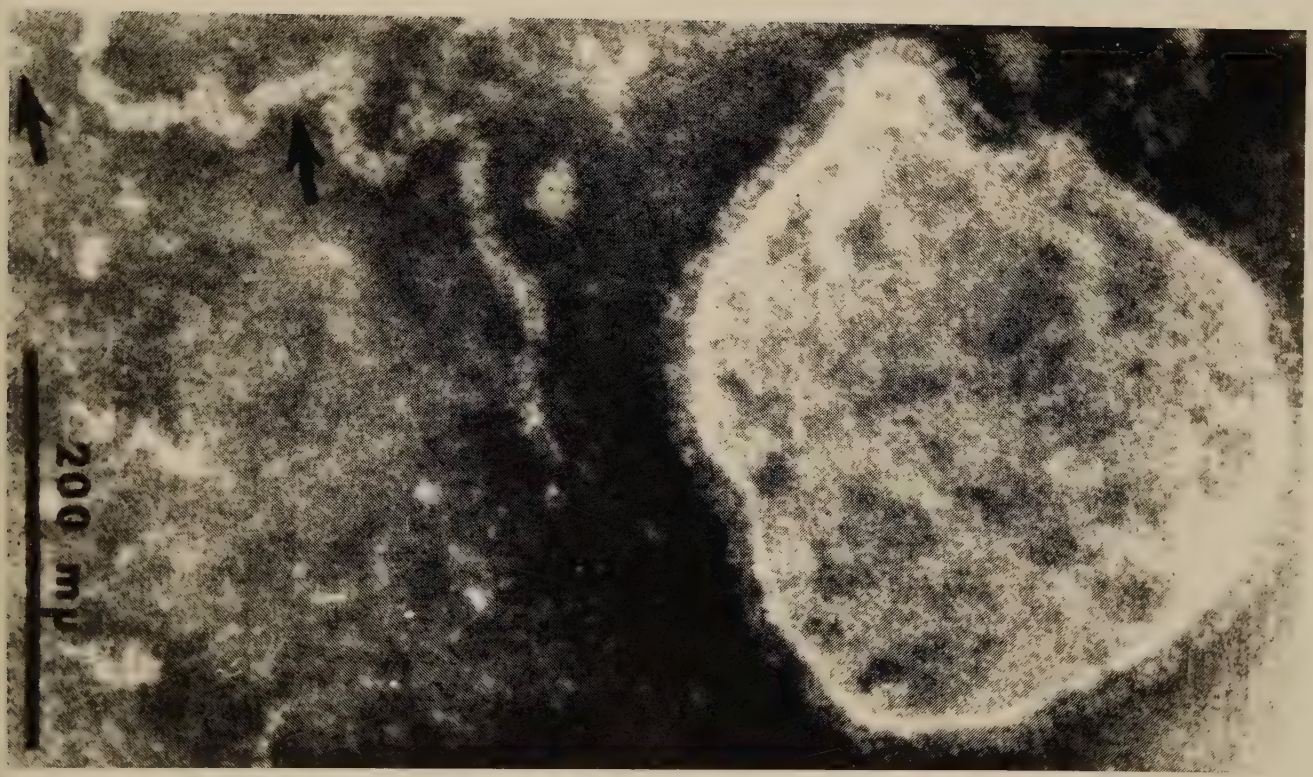
Primitivement nommé Chimpanzee Coryza Agent (virus C.C.A.), le virus est ensuite désigné sous le nom de respiratory syncytial virus (virus RS), terme décrivant à la fois ses liens avec une maladie du tractus respiratoire et son effet cytopathogène en culture de tissu.

CHAPITRE II : ETUDE VIROLOGIQUE

Le virus RS est un virus de taille moyenne (120 à 300 millimicrons) sensible à l'éther, présentant une symétrie hélicoïdale et contenant de l'acide ribonucléïque, de structure monocaténaire, comme matériel génétique. Sa structure intime ressemble à celle des Myxovirus parainfluenzae, virus des oreillons et de la rougeole. Bien que le virus RS ne possède pas de neuraminidase, qu'il n'ait pas montré de propriétés hémagglutinantes ou hémadsorbantes, et qu'il ne puisse pousser sur oeuf de poule embryonné, ses propriétés biophysiques permettent de le rattacher au même groupe que les Paramyxovirus.

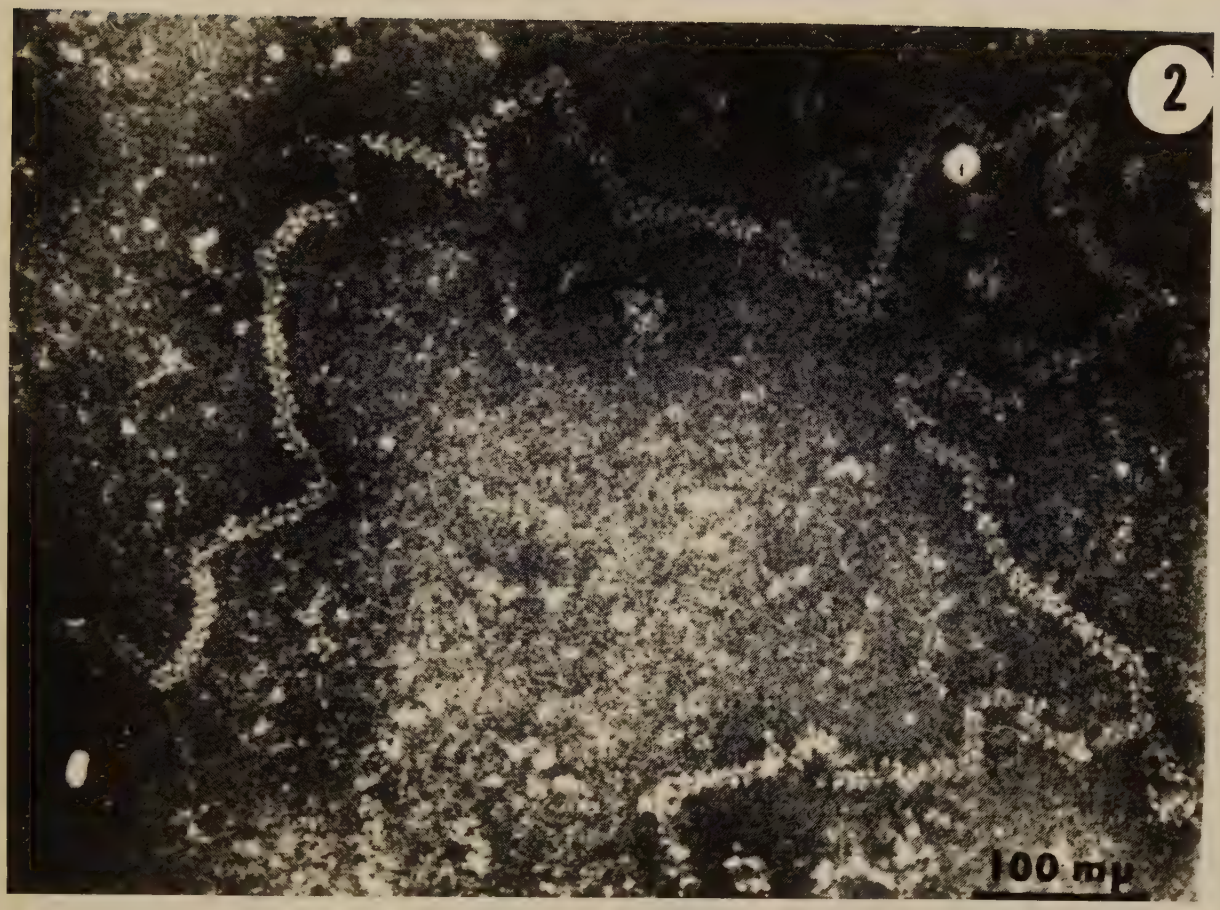
I . MORPHOLOGIE ET STRUCTURE

La taille des particules se situe, d'après l'ultracentrifugation entre 90 et 120 millimicrons. Les colorations négatives des particules virales par l'acide phosphotungstique à 2 % (pH : 7) révèlent un diamètre de 120 à 300 millimicrons. Les recherches faites par BLOTH (10, 11), ECKERT (33), JONCAS (58), ZAKSTESKAYA (111) en microscopie électronique donnent un diamètre moyen de 200 millimicrons et une grande variabilité de dimensions, car certaines particules peuvent atteindre 500 millimicrons. La morphologie générale est sphérique, filamenteuse ou polymorphe, ce dernier aspect révélant pour JONCAS (58) des formes virales immatures. L'organisation générale de ces virus est comparable à celle des Myxovirus parainfluenzae et du virus de la maladie de NEWCASTLE (107) c'est-à-dire qu'elle comporte un composant interne enroulé sur lui-même et une enveloppe, de nature essentiellement lipidique, hérissée de spicules. Le composant hélicoïdal interne a une largeur, variant suivant les auteurs, de 12,5 à 18 millimicrons, tandis que le pas de cette hélice varie de 50 à 75 millimicrons.



VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL

(extrait de : Structure of respiratory syncytial virus.) (58)



COMPOSANT HELICOIDAL INTERNE DU VIRUS RS

(extrait de : Structure of respiratory syncytial virus.) (58)

La taille des projections à la surface du virion est de 15 millimicrons.

La densité de ce virus est de 1,18 à 1,19 dans le sucrose et de 1,23 dans le chlorure de caesium. La nature chimique du composant interne n'a pas été déterminée par une analyse directe ; cependant l'impossibilité pour le 5-fluoro-désoxy-uridine et l'iodo-désoxy-uridine d'inhiber la multiplication virale permet de penser qu'il s'agit d'un acide ribonucléïque.

Le virus est très instable à la température de 37°C et au dessus. En outre, 90 % environ de son pouvoir infectant disparaît après congélation lente. Le virus est stable cependant lorsqu'il est congelé rapidement et conservé à -70°C (6,7). Il est rapidement inactivé à pH : 3. Son pouvoir infectant est également complètement détruit lorsqu'il est soumis pendant 30 minutes à 4°C à l'action de l'éther à 20 % (7, 21).

II . CARACTERES CULTURAUX

Contrairement aux Myxovirus parainfluenzae, le virus RS ne pousse pas sur l'oeuf de poule embryonné. Il se multiplie sur cellules de rein de singe, cellules amniotiques humaines, sur cellules en lignée continue (HeLa, KB, HEp-2), sur les souches de fibroblastes diploïdes humains, en induisant la formation de syncytiums et de vastes inclusions éosinophiles entourées de façon caractéristique d'une zone claire. La détection de ces syncytiums est facilitée par adjonction de rouge neutre au milieu (18). L'effet cytopathogène caractéristique apparaît 3 à 14 jours après inoculation des cultures cellulaires par le virus RS, parfois même seulement 21 jours après. La multiplication est intracytoplasmique ainsi qu'en témoignent les recherches en immunofluorescence (KISCH : 65, SCHIEBLE : 97). Les cellules infectées ne donnent pas lieu au phénomène d'hémadsorption (7).

Par la technique d'immunofluorescence, un ou plusieurs antigènes viraux peuvent être mis en évidence dans le cytoplasme, mais jamais dans le noyau des cellules infectées. Cet antigène apparaît dans les dix heures qui

suivent l'infection, moment où les virus nouvellement formés peuvent être décelés pour la première fois.

Les études au microscope électronique montrent que l'assemblage final du virus s'effectue au niveau de la membrane de la cellule hôte. Ceci est compatible avec la mise en évidence d'importantes quantités d'antigène viral spécifique au niveau de la membrane cellulaire des cellules infectées, non fixées, étudiées par immunofluorescence.

III. STRUCTURE ANTIGENIQUE

Le virus RS n'a aucune parenté antigénique avec les autres Myxovirus. Un ou plusieurs antigènes spécifiques sont présents sur l'enveloppe du virion, puisqu'il répond de façon spécifique lorsqu'il est testé par la technique de neutralisation. Les études de diffusion sur gélose montrent qu'au moins trois antigènes diffusibles sont produits dans les cellules infectées par le virus RS.

Deux types d'antigène fixant le complément, sérologiquement distincts, ont été identifiés dans les suspensions de culture de tissu infecté: antigènes A et B (CHANOCK : 24, 35 ; WULFF : 108). Ces antigènes sont liés au virion, mais ils peuvent aussi être isolés sous forme soluble, c'est-à-dire qu'ils ne sédimentent pas à 78 000 g. Ces antigènes possèdent des propriétés biophysiques différentes et ont été séparés par chromatographie sur Séphadex G-200, ou centrifugation isopycnique. Les deux antigènes provoquent la formation d'anticorps fixant le complément chez l'animal inoculé. Cependant seul l'antigène A stimule le développement d'anticorps neutralisants. Ce dernier fait suggère que l'antigène A est à la surface du virion.

Au moins quatre types sérologiques distincts de virus RS peuvent être distingués par neutralisation en culture de tissus. Cependant le nombre total des différents types antigéniques n'est pas connu, puisqu'un nombre

limité de souches seulement a pu être étudié. Les quatre sérotypes ont un antigène soluble commun fixant le complément, mais ils se différencient les uns des autres par les tests de neutralisation effectués avec le sérum de furet immunisé (24).

IV. IMMUNITE

Plusieurs observations portent à croire qu'un conflit immunologique pourrait jouer un rôle important dans la pathogénèse des maladies respiratoires à virus RS :

- ces maladies se déclarent le plus souvent au cours des quatre premiers mois de la vie, puis leur incidence diminue à mesure que l'âge augmente. Or des anticorps maternels sont transmis aux enfants et persistent à des concentrations décelables jusqu'à l'âge de six à huit mois. Il semble donc que les anticorps neutralisants du sérum ne constituent pas en eux-mêmes une protection efficace. Sinon, l'incidence des maladies à virus RS serait moindre au cours des premiers mois de la vie, puisque la teneur en anticorps transmis par la mère reste maximale pendant toute cette période. La vaccination par un vaccin tué par le formol et absorbé sur alumine, si elle entraîne une augmentation du taux des anticorps sériques, ne semble pas mettre à l'abri d'une nouvelle infection par le virus RS, et au contraire l'infection développée alors sera plus grave que celle affectant les enfants non vaccinés ayant un taux d'anticorps circulants plus faible. Une résistance aux formes graves de virose à virus RS apparaît après une ou plusieurs infections. On ne sait pas encore exactement sur quoi repose cette résistance, mais on peut penser qu'elle est due à des phénomènes de défense locaux plutôt qu'aux anticorps circulants.

Une première infection à virus RS ne confère pas, semble-t-il, une protection complète contre les effets d'une seconde infection survenant dans les trois ans. Chez les jeunes enfants dont le titre d'anticorps sériques neutralisants est faible ou moyen, les voies respiratoires

inférieures sont souvent atteintes en cas de réinfection.

- les infections à virus RS et les maladies de l'appareil respiratoire qui leur sont associées se développent naturellement chez des adultes qui possèdent pourtant des titres moyens ou élevés d'anticorps neutralisants sériques. De même, des volontaires adultes, à qui l'on inocule ce virus contractent une infection suivie de maladie bénigne, en dépit de leurs anticorps sériques.

Pour ce qui est de savoir comment le virus RS, en cas de réinfection, parvient à échapper aux mécanismes de résistance de l'hôte et à provoquer la maladie, on en est encore réduit aux conjectures. Une des propriétés de ce virus est de former des syncytiums dans les cultures cellulaires. Jointe au fait que le virus provoque l'infection et produit son effet pathogène dans le même tissu qu'il emprunte pour pénétrer dans l'organisme - l'épithélium des voies respiratoires - cette propriété permet peut-être d'expliquer comment il réussit à déjouer les mécanismes de défense de l'hôte. En effet, comme c'est l'épithélium respiratoire qui est directement attaqué, le rôle protecteur des anticorps sériques neutralisants est réduit, et dans le même temps les syncytiums entravent l'action des anticorps sériques ou locaux qui pourraient empêcher l'infection de s'étendre et de causer des lésions aux tissus. Ceci expliquerait la plus grande sensibilité aux infections à virus RS des patients hospitalisés dans les services de Pneumologie, qui pour la plupart ont un lourd passé respiratoire, donc une muqueuse déjà largement modifiée et peut-être fragilisée.

Dans un but prophylactique, il faudrait donc employer ses efforts à la mise au point de procédés d'immunisation provoquant le développement des anticorps neutralisants au niveau des sécrétions du tractus respiratoire (virus atténué ou quantités importantes d'antigène viral inactivé hautement purifié, administré par voie nasale).

CHAPITRE III : POUVOIR PATHOGENE

Plusieurs faits montrent que le virus RS est capable de provoquer chez l'homme une maladie du tractus respiratoire.

Tout d'abord : au cours des études épidémiologiques, le virus a été retrouvé de façon significative plus souvent chez des nourrissons, des enfants ou adultes atteints de maladie du tractus respiratoire que chez des individus comparables mais indemnes.

Ensuite, le virus provoque une maladie du tractus respiratoire supérieur lorsqu'il est administré à des volontaires adultes (56, 67). La majorité des sujets fait une infection et la moitié d'entre eux une maladie bénigne après une incubation de 5 à 6 jours.

Le virus RS peut provoquer une maladie du tractus respiratoire sans l'aide d'agents bactériens pathogènes ; la présence de bactéries pathogènes dans le rhino-pharynx de patients porteurs de virus RS et présentant une atteinte du tractus respiratoire inférieur ne diffère pas significativement de celle observée chez les sujets sains comparables.

1° - Les manifestations cliniques des infections liées au virus RS ont été surtout étudiées chez l'enfant.

L'infection commence par une inflammation des muqueuses du nez et de la gorge s'accompagnant d'un état fébrile à 38°C et plus rarement 39°C. Il peut également y avoir obstruction du canal nasal et de la trompe d'Eustache.

Dans un nombre assez important de cas du premier âge et dans une minorité de cas d'âge plus avancé, le processus inflammatoire s'étend jusqu'à la trachée, aux bronches, aux bronchioles, et atteint enfin

le parenchyme pulmonaire. Les symptômes les plus communément observés à ce stade là sont :

- la fièvre, modérée, autour de 38°C,
- la toux, sèche, fatigante, parfois rauque,
- le coryza, avec écoulement muqueux ou muco-purulent,
- une pharyngite congestive diffuse ou une angine érythémato-pultacée.

L'atteinte générale est souvent peu marquée. Des manifestations gastro-intestinales ont été signalées : douleurs abdominales avec vomissements ou diarrhée. Parfois s'observe une hypertrophie des ganglions cervicaux antérieurs et postérieurs et même des ganglions sus-claviculaires, axillaires, sus-épitrochléens ou inguinaux.

L'évolution est bénigne. La fièvre peut durer de 1 à 7 jours. Elle tombe généralement au bout de 3 à 4 jours. Les signes fonctionnels régressent en 2 à 4 jours pour la dyspnée, un peu plus lentement pour la toux qui peut persister pendant 6 à 8 jours.

- Chez les jeunes nourrissons l'atteinte du poumon est souvent plus importante avec tendance à :

- la bronchiolite, avec sa toux incessante, la dyspnée avec tirage sus-sternal et intercostal. L'expiration est prolongée et sifflante. A la percussion le thorax est tympanique. La poitrine est encombrée de ronchus et de sibilances ; il y a des foyers de râles bulleux dans les deux poumons et la radiographie montre une hyperaération des deux poumons, avec les aspects habituels des pneumopathies de type viral.

- la pneumonie, où l'on trouve des signes en foyer : matité, râles crépitants, condensations segmentaires sur le cliché.

Il peut y avoir inflammation et oedème du larynx, mais c'est là une manifestation moins fréquente.

Dans les cas mortels, les principales lésions comprennent : la pneumonie nécrosante ou interstitielle, l'infiltration lymphocytaire péri-bronchiolaire, la nécrose de l'épithélium trachéo-bronchiolaire, l'atélectasie et l'emphysème. On peut également rencontrer des inclusions cytoplasmiques dans les régions pulmonaires atteintes.

2° - Du point de vue épidémiologique le virus RS est l'un des plus importants agents pathogènes des voies respiratoires dans les six premiers mois de la vie. Dans un certain nombre de grandes concentrations urbaines on a pu lui attribuer de 32 à 75 % des cas de bronchiolites et de 9 à 39 % des cas de pneumonie survenant chez les nourrissons et les enfants. Sa responsabilité a aussi été démontrée dans d'autres types de manifestations fébriles aiguës des voies respiratoires, par exemple la bronchite et la pharyngite.

Chez l'adulte, les infections dues au virus RS sont au contraire considérées comme rares et bénignes, prenant l'aspect d'un simple coryza. Cependant il peut y avoir de petites épidémies dans des collectivités où le contact est étroit (48). Egalement, chez des bronchitiques chroniques (103) ayant présenté des poussées avec manifestations broncho-pulmonaires, le virus RS a été l'agent le plus souvent en cause d'après la sérologie.

La diffusion mondiale du virus semble très large. Elle atteint même les îles de l'Océan Indien (30). Aux Etats-Unis, la plupart des enfants sont infectés avant l'âge de 4 ans. Mac CLELLAND (73) donne les pourcentages suivants des sujets présentant des anticorps :

- 16 % à 1 an
- 39 % à 2 ans
- 44 % à 3 ans
- 56 % à 4 ans
- 63 % de 5 à 10 ans

en Grande-Bretagne, MOSS (80) - 38 % entre 7 et 12 mois
41 % entre 1 et 2 ans
93 % de 3 à 5 ans

en Roumanie, De MATTIA (28) - 44,5 % de 3 à 6 mois
17,4 % de 6 à 12 mois
57,2 % de 1 à 3 ans
60 % de 3 à 6 ans

en France, il semble que l'infection soit aussi largement répandue (GERNEZ-RIEUX : 41)

L'infection primaire survient donc tôt dans la vie, habituellement avant l'âge de 2 à 4 ans. En général, c'est dans les zones les plus peuplées, où les conditions sociales et le milieu laissent à désirer que l'infection est la plus précoce. Dans les populations urbaines, le virus provoque des épidémies annuelles caractéristiques parmi les nourrissons et les jeunes enfants, différant en cela des autres Myxovirus pathogènes des voies respiratoires qui n'apparaissent sous forme d'épidémie que tous les 2 à 4 ans (virus grippal) ou dont les manifestations sont d'allure épidémo-endémique (virus para-grippaux). Les épidémies à virus RS durent en général trois à cinq mois ; elles peuvent être très étendues, mais sont toujours nettement circonscrites.

Chaque année, à l'époque où l'on isole le virus RS, on note une importante augmentation des maladies de l'appareil respiratoire chez les nourrissons et les jeunes enfants. Cette coïncidence est très frappante dans le cas de bronchiolites et de broncho-pneumonies qui frappent les enfants de moins de six mois, et le nombre mensuel moyen des nourrissons admis à l'hôpital pour ces infections en période d'épidémie est souvent plus de six fois supérieur à celui que l'on enregistre au cours des périodes de quiescence du virus (PARROTT : 86).

Le virus se propage avec rapidité et efficacité de personne à personne, surtout dans les communautés semi-fermées de nourrissons et de jeunes enfants. Lorsque de telles flambées éclatent, pratiquement tous les sujets dépourvus d'anticorps sériques neutralisants sont infectés en l'espace de 2 à 3 semaines (60). La période d'incubation, c'est-à-dire le laps de temps qui s'écoule entre l'exposition et le moment où la maladie se déclare est d'environ 5 ou 6 jours.

CHAPITRE IV : MOYENS DE DIAGNOSTIC

I. ISOLEMENT DU VIRUS

Le virus est présent dans les sécrétions nasales et pharyngées des individus infectés. Les chances de l'isolement du virus sont d'autant plus grandes que les prélèvements sont effectués précocément.

Il est préférable d'inoculer les prélèvements pharyngés sur cultures cellulaires le plus rapidement possible. De nombreux auteurs ont incriminé la congélation comme cause d'échec. HAMPARIAN (45) est d'un avis différent ; à condition d'utiliser un milieu de transport convenable (bouillon de veau avec 0,5 % d'albumine bovine, à pH : 7,4) et de sceller au préalable les ampoules à la flamme, la congélation à -70°C permet de conserver le virus pendant au moins une année.

Les cultures cellulaires humaines hétéroploides (HeLa, HEp-2) représentent le système cellulaire le plus sensible pour l'isolement des souches de virus naturel. Les transformations cytopathogènes syncytiales apparaissent trois à quatorze jours après l'inoculation des prélèvements. Si l'état des cellules ne permet pas une conservation aussi longue on fera systématiquement un second passage. Etant donné que les lignées cellulaires dérivées des cellules HeLa et HEp-2 ont de considérables variations de sensibilité à l'égard du virus RS, il est essentiel que les cultures utilisées pour les tentatives d'isolement du virus soient bien choisies.

Les cultures primaires de rein embryonnaire humain et les cultures de fibroblastes diploïdes humains (4) peuvent également être utilisées pour l'isolement du virus, de même que les cultures de cellules de rein de singe (84, 109).

II. IDENTIFICATION DU VIRUS

1°) Le virus sera identifié par séroneutralisation (45)

Cette réaction utilise la propriété que possède un immun sérum spécifique d'inhiber la croissance du virus RS dans les cultures cellulaires.

L'immun sérum spécifique est préparé chez le lapin par une série d'injections intra-musculaires, ou chez le cobaye par instillation intra-nasale.

Des dilutions croissantes de 2 en 2 de sérum inactivé sont incubées pendant 1/2 heure à la température ambiante avec un volume égal de virus dilué pour contenir environ 200 DL 50 par 0,2 ml.

Il faut ensuite inoculer, en double exemplaire, les cultures cellulaires avec 0,2 ml de chaque mélange virus-sérum. Les épreuves sont lues au troisième et quatrième jour d'incubation, quand le tube de contrôle montre une dégénérescence spécifiquement virale, de 50 à 75 % de la couche cellulaire. Ces épreuves ne seront écartées qu'au dixième jour.

Le titre est la plus haute dilution de sérum qui supprime totalement l'effet cytopathogène du virus cultivé.

Cet examen demande un délai assez long pour être effectué, puisqu'il ne sera interprétable que 4 à 6 jours après l'isolement du virus dans une culture cellulaire.

2°) Le virus RS pourra également être identifié par immunofluorescence

Cette méthode a été particulièrement étudiée par GARDNER, Mac QUILLIN (39, 74, 75), GRAY (43) en Grande-Bretagne, et SCHIEBLE (97) aux Etats-Unis. Elle revêt beaucoup d'importance car l'antigène viral marqué par immunofluorescence peut être directement révélé dans les cellules desquamées, obtenues du rhino-pharynx par les prélèvements de gorge conventionnels, sans nécessité de mise en culture de ces prélèvements. Ceci

permet un diagnostic rapide, qui sera par la suite confirmé par la réaction sérologique de fixation du complément.

Deux techniques sont possibles :

- la première, directe (SCHIEBLE), l'immun sérum étant conjugué avec l'isothiocyanate de fluoresceïne.

- la deuxième, indirecte (GARDNER, Mac QUILLIN), méthode sandwich, au cours de laquelle on fera réagir sur l'immun sérum spécifique une globuline anti-immun sérum marquée par la fluoresceïne.

Pour les auteurs, cette méthode simple, en cours de réalisation dans notre laboratoire, donne 70 % de résultats positifs confirmés par la réaction de fixation du complément et par la séro-neutralisation.

III. ETUDE SEROLOGIQUE

1°) La réaction de séro-neutralisation (45, 79)

Cette réaction, dont la réalisation technique a été décrite précédemment, est basée sur le fait que les affections à virus RS s'accompagnent d'une ascencion du taux des anticorps neutralisants spécifiques dans le sérum, qui inhibent la croissance du virus en culture.

2°) La réaction de fixation du complément (FC')

C'est la technique que nous avons choisie pour détecter les affections respiratoires liées au virus RS. Elle révèle surtout des anticorps dits "d'infection" qui ne persistent dans le sérum que pendant un temps limité. Elle fait appel à une micro-méthode dérivée de la technique de KOLMER.

A) Antigène : Nous avons utilisé l'antigène commercialisé "Respiratory Syncytial Virus CF Antigen" BBL Division of Bioquest-Cockeysville- Maryland.

Le titrage de cet antigène a été effectué avec le sérum de référence positif délivré par le même laboratoire. L'antigène et le sérum sont dilués de 2 en 2 dans du tampon véronal de 1/2 à 1/256.

La technique est celle de la réaction de FC' et comprend donc du complément à 2 grosses unités et le mélange hémolytique. Elle se fait en plaques LIMBRO. Chaque dilution de sérum est opposée à chacune des dilutions d'antigène. En commençant toujours par la dilution la plus forte on distribuera par exemple verticalement les dilutions d'antigène (0,05 cc) et horizontalement les dilutions de sérum (0,05 cc).

Le titre de l'antigène ou l'unité d'antigène sera la plus forte dilution d'antigène qui fixe encore le complément en présence de la plus forte dilution de sérum.

Le titre d'anticorps ou l'unité d'anticorps sera la plus haute dilution de sérum qui donne encore une FC' avec la dilution optima d'antigène.

B) La technique de la réaction de Fixation du Complément (FC')

I - Dépistage d'une réaction positive sur une seule dilution au 1/8 des sérums à étudier, sans oublier sérum et témoin sérum :

a) préparation des dilutions : les sérums, préalablement décomplémentés par le maintien pendant 30 minutes à une température de 56°C, sont dilués au 1/8 dans du tampon véronal

l'antigène est dilué dans le tampon à 2 unités suivant son titre

l'antigène normal est dilué à la même dilution que l'antigène spécifique

le sérum positif de référence décomplémenté, est dilué à 2 unités d'anticorps suivant son titre

le complément (délivré par l'Institut Pasteur) à 2 unités 1/4 sera de préférence préparé immédiatement avant son utilisation lorsque les autres réactifs auront été distribués.

b) distribution : tous les réactifs préalablement dilués sont distribués sous volume de 0,05 ml avec le même rhéomètre.

Pour chaque sérum, la réaction comporte 3 godets :
- un godet antigène spécifique,
- un godet antigène normal, qui élimine une FC' non spécifique liée à présence d'anticorps anticellules du sérum,
- un godet témoin sérum, qui dépiste un pouvoir anticomplémentaire du sérum souillé.

La plaque doit comporter en outre les témoins communs des réactifs utilisés :
Pour vérifier que l'antigène n'a pas de pouvoir anticomplémentaire
- témoin antigène spécifique
- témoin antigène normal

La réaction doit comporter aussi un témoin sérum positif :
- témoin sérum + avec antigène spécifique, pour vérifier l'activité spécifique de l'antigène
- témoin sérum + avec antigène normal, pour éliminer le pouvoir anticellules du sérum positif
- témoin sérum + pour écarter un éventuel pouvoir anticomplémentaire de celui-ci.

Ainsi qu'un témoin sérum négatif :
- témoin sérum négatif avec antigène spécifique
- témoin sérum négatif en présence de l'antigène normal

témoin sérum négatif.

Contrôle du complément et témoin du système hémolytique permettent de voir si la dilution du complément employé est correcte et si le système hémolytique n'est pas spontanément hémolysé. Ils

comprennent deux séries de 4 godets où le complément est utilisé aux dilutions respectives de 2 grosses unités, 1 grosse unité, 1/2 grosse unité, pas de complément.

La première série de godets est préparée au début de la réaction, la deuxième à la fin de la réaction de manière à dépister une éventuelle baisse du titre du complément.

A la fin de ce premier temps, tous les godets de la plaque doivent contenir 0,15 ml. La plaque est alors portée à l'étuve à 37°C pendant une heure et demie.

c) pendant l'intervalle libre doit se préparer le mélange hémolytique. Au bout d'une heure et demie, il faut distribuer un volume de 0,1 ml du système hémolytique, dans tous les godets, en utilisant le même rhéomètre que précédemment.

Le volume total pour chaque godet est finalement de 0,25 ml.

On laisse alors la plaque 1/2 heure à l'étuve à 37°C, puis à + 4°C pendant une nuit, la lecture se faisant le lendemain.

d) lecture : tout sérum franchement positif, c'est-à-dire n'ayant pas subi d'hémolyse ou ayant subi une hémolyse légère mais donnant un culot d'hématies net, sera titré.

2 - Titrage d'un sérum positif au 1/8

Le sérum est dilué de 2 en 2 à partir du 1/8 et engagé dans la réaction sous le volume de 0,05 ml. La réaction est conduite comme précédemment mais sur les différentes dilutions de sérum.

Dans les cas de couple de sérums précoce et tardif, le titrage est fait sur les deux sérums, même si l'un d'eux a été négatif au 1/8, pour obtenir le taux inférieur indispensable pour l'interprétation.

Réaction positive : La réaction sera jugée positive si sur deux sérums existe un écart d'au moins deux dilutions entre les deux sérums.

DEUXIEME PARTIE

NOTRE TRAVAIL

Notre étude a porté sur des paires de sérum de 237 malades hospitalisés dans les services de Pneumo-phtisiologie du Centre Hospitalier de Purpan, du 29 décembre 1969 au 10 octobre 1970, et nous tenons à témoigner notre reconnaissance à :

Monsieur le Professeur DELAUDE,
Monsieur le Professeur MIGUERES,
Monsieur le Professeur Agrégé JOVER,
Monsieur le Professeur Agrégé ALBAREDE,
Madame le Docteur CANTEGRIL.

La technique utilisée pour l'étude de ces paires de sérum a été celle de la fixation du complément, expliquée dans la première partie de cette thèse.

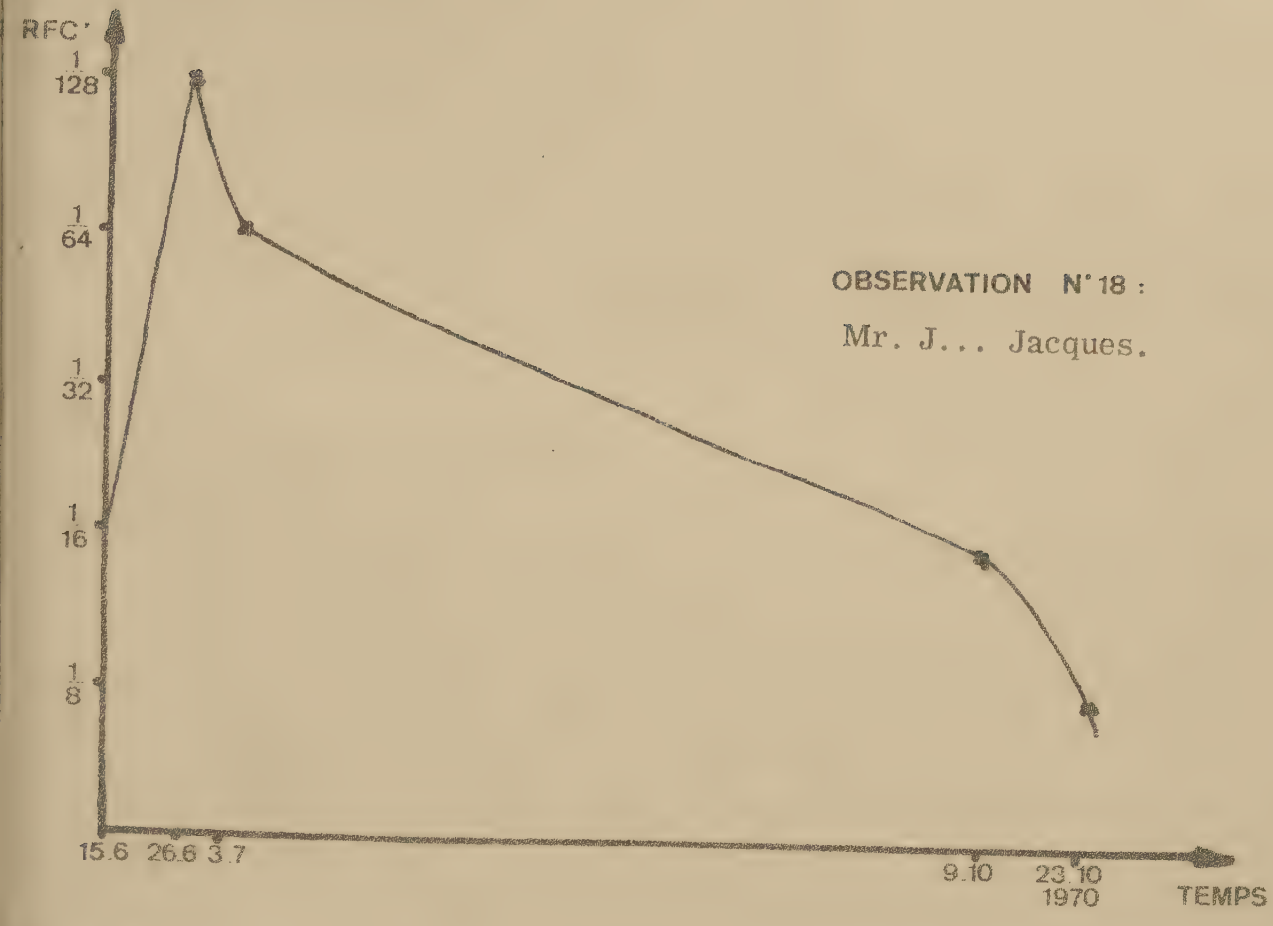
CHAPITRE I : EXPOSE DES RESULTATS

Observations	Date	RFC'	HAF	Mycoplasme	Hirst	BK
n° 1. A... Marie	8-6-70 19-6-70 29-6-70	1/8 1/128 1/128	+	IFG + RFC'+	-	-
n° 2. B... Fabio	9-6-70 22-6-70	1/16 1/128	-	-	-	-
n° 3. B... Alfred	25-8-70 14-9-70	1/32 1/128	-	-	-	-
n° 4. B... Ignace	23-3-70 7-4-70	1/128 1/128		-	+ A2	+
n° 5. B... Marie	27-4-70 11-5-70	1/128 1/64	-	-	-	-
n° 6. B... Madeleine	20-1-70 6-2-70	1/128 1/128	-	+	-	
n° 7. B... François	7-4-70 30-4-70	1/128 1/128	+	-	+ A2	-
n° 8. C... Anna	16-6-70 23-6-70	1/128 1/64	+	-	-	-
n° 9. C... André	18-8-70 31-8-70	1/128 1/64	-	-	-	-
n° 10. C... Marcel	18-2-70 2-3-70	1/16 1/128	-	-	-	-
n° 11. C... Antoine	5-3-70 23-3-70	1/128 1/32	+	-	-	-
n° 12. C... A. Marie	2-1-70 12-1-70	1/64 1/64		-	+ A2	-
n° 13. C... J. François	16-2-70 2-3-70 9-3-70	1/8 1/32 1/128	-	-	+ A2 le 1-4-70	-
n° 14. D... Marius	30-1-70 9-2-70	1/128 1/128	+	-	-	-

Observations	Date	RFC'	HAF	Mycoplasme	Hirst	BK
n° 15. D... Albert	10-8-70	1/8	-	-	-	+
	20-8-70	1/64				
	28-8-70	1/64				
n° 16. F... J. Marie	10-8-70	1/128	+	-	-	-
	21-8-70	1/128				
n° 17. G... Luis	18-2-70	1/128	-	-	-	-
	2-3-70	1/128				
n° 18. J... Jacques	15-6-70	1/16	-	-	-	-
	26-6-70	1/128				
	3-7-70	1/64				
	9-10-70	1/16				
	23-10-70	1/8				
n° 19. J... Dominique	27-2-70	1/128	-	-	-	
	17-3-70	1/16				
n° 20. L... André	11-2-70	1/128		+	+ A2	-
	27-2-70	1/128				
n° 21. L... Antoine	3-4-70	1/128	+	-	-	-
	9-4-70	1/128				
n° 22. L... Vincent	7-9-70	1/128	-	-	-	-
	22-9-70	1/128				
n° 23. L... Arnaud	26-6-70	1/128	-	-	-	+
	10-7-70	1/64				
n° 24. M... Camille	25-8-70	1/128	-	-	-	-
	3-9-70	1/64				
n° 25. M... Claire	25-6-70	1/128	+	-	-	-
	3-7-70	1/32				
	18-7-70	1/16				
n° 26. M... Simone	8-8-70	1/16	+	-	-	-
	20-8-70	1/128				
n° 27. N... Paul	7-4-70	1/128	+	-	+ A2	-
	21-4-70	1/128				

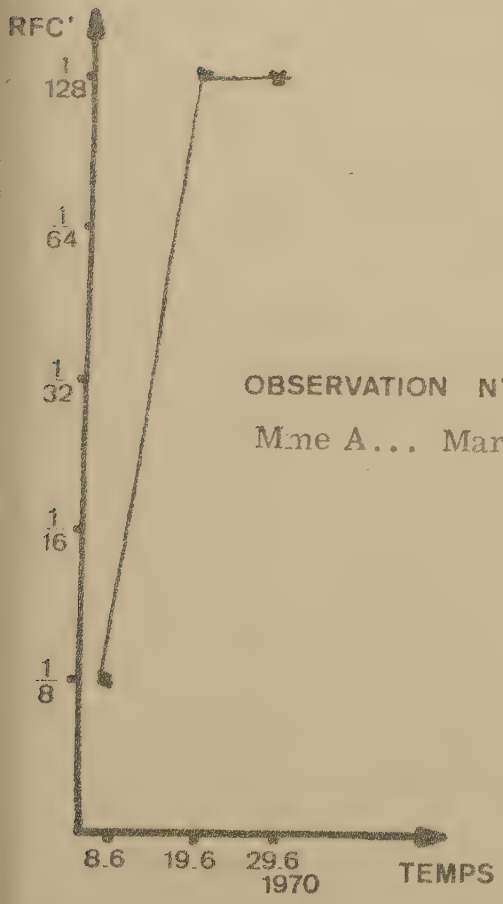
Observations	Date	RFC'	HAF	Mycoplasme	Hirst	BK
n° 28. N... Jules	24-8-70 3-9-70 22-9-70	1/128 1/64 1/32	-	-	-	-
n° 29. P... Paulette	29-12-69 15-3-70	1/128 1/64	+	-	-	-
n° 30. R... Renard	22-5-70 5-6-70 19-6-70	1/8 1/32 1/64	-	-	-	-
n° 31. S... Jean	20-1-70 4-2-70	1/128 1/128	-	-	-	-
n° 32. S.... Abdel Kader	19-2-70 2-3-70	1/8 1/64	-	-	-	-
n° 33. S... Joseph	12-8-70 26-8-70	1/128 1/32	-	+	-	-
n° 34. S... Ernest	4-6-70 15-6-70 29-6-70 8-7-70	1/128 1/64 1/8 N	+	+	-	-

La réponse à cette méthode a été positive dans 34 cas, soit un pourcentage de 14,3 %. Ce taux est difficile à confronter avec ceux de la bibliographie, les affections à virus RS ayant surtout été observées chez les enfants, mais il est intéressant de noter que chez l'adulte CHANOCK l'a mis en cause 15 fois dans une collectivité de 243 militaires (soit 6 % des cas), personnes en principe jeunes et indemnes de toute tare, ce qui n'était pas le cas pour la plupart de nos malades, comme nous le verrons en abordant les conditions de recrutement. A Chicago, sur 33 étudiants ayant un coryza le virus a été isolé 11 fois (47). SOMMERVILLE (103) a observé au cours des hivers 1960-1961 une augmentation sérologique du taux des anticorps à l'égard du virus RS chez 82 malades adultes, et pour 41 d'entre eux, il s'agissait d'une poussée aiguë au cours de bronchite chronique.



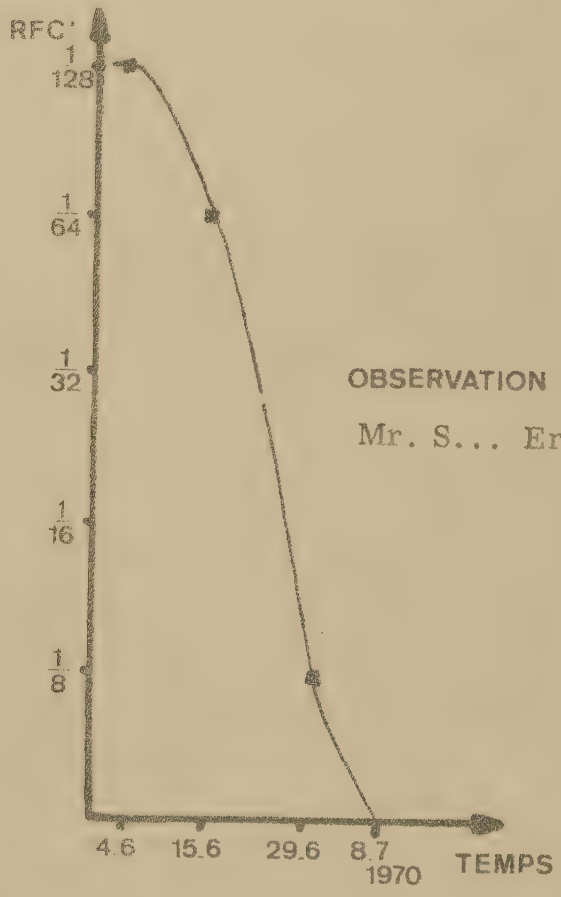
OBSERVATION N° 18 :

Mr. J... Jacques.



OBSERVATION N° 1 :

Mme A... Marie.



OBSERVATION N° 34 :

Mr. S... Ernest.

CHAPITRE II : DISCUSSION

A. SUR LE PLAN BIOLOGIQUE

Si dans la majorité des cas le diagnostic a pu être porté sur deux prélèvements, nous avons eu la chance de pouvoir suivre certains de ces patients durant parfois deux à quatre mois. L'étude sérologique de ces cas nous a permis de juger de la valeur de notre réaction, de connaître approximativement la courbe d'anticorps, qui décrit :

- une montée rapide, atteignant un maximum au bout de 10 jours à 3 semaines, puis
- une phase décroissante, plus lente, avec un retour à la normale au bout de 1 à 3 mois.

Ces renseignements seront fort utiles quand il s'agira d'épidémiologie.

B. CONFRONTATION BIO-CLINIQUE

Dans 34 cas, nous avons porté le diagnostic sérologique d'affection à virus RS. Il nous a paru bon de le confronter avec les données de la clinique, avec l'aide du Professeur Agrégé JOVER et du Docteur B. SOULA que nous tenons ici à remercier.

1° - Recrutement

a) Généralités : Les résultats positifs ont été observés chez 25 hommes et 9 femmes. L'âge moyen de ces malades est de 57 ans, les âges extrêmes de 23 ans pour une asthmatique hospitalisée lors d'un état de mal asthmatique déclenché par une infection virale, et de 85 ans pour un vieillard hospitalisé au décours d'une pneumopathie aiguë.

RFC' pour le virus RS effectuées du 29-12-69 au 10-10-70 :		237
Réponses positives :	14,3 %	34
Sexe : hommes		25
femmes		9
Age : âge moyen : 57 ans		
moins de 30 ans		4
30 à 50 ans		7
50 à 70 ans	67,5 %	13
plus de 70 ans		10

b) Antécédents pulmonaires ou pathologie associée : l'étude des antécédents pulmonaires de nos sujets montre que 76,5 % d'entre eux présentent un passé morbide respiratoire, qu'il s'agisse de bronchite chronique, de dilatations de bronches ou de tuberculose.

Tuberculose isolée	7
Bronchite chronique avec insuffisance respiratoire chronique	10
Bronchite chronique post-tuberculeuse	3
Dilatations des bronches	2
Dilatations des bronches - Abcès du poumon	1
Asthme	1
Cancer bronchique	1
Pleurésie séro-fibrineuse	1

Il faut également noter que :

- 7 de nos patients sont des éthyliques notoires,
- 13 sont des tabagiques avérés,
- 2 sont diabétiques.

c) Conclusion : Il faut donc souligner d'emblée le caractère sélectif de notre recrutement dans le sens péjoratif. Il s'agit d'une statistique hospitalière comprenant une forte proportion de sujets âgés et tarés, ce qui explique sans doute :

- l'importance de la pathologie intriquée, donnant à penser qu'une muqueuse bronchique malade ferait le lit de ces viroses ; seuls 8 sujets apparaissent indemnes de toute tare.

- la gravité particulière de certaines manifestations ou conséquences d'affections à virus RS.

Nous ne pouvons donc en tirer de conclusions dans un plan statistique portant sur l'ensemble d'une population. A ce titre, il serait intéressant d'envisager une enquête plus vaste afin d'évaluer l'incidence de ce virus au sein d'une population réputée "saine", comme les donneurs de sang par exemple, ou même des malades d'autres services que ceux de Pneumologie.

2° - Aspects cliniques

Sur ces 34 malades, pour lesquels le diagnostic sérologique d'affection à virus RS a été porté, il est à noter que dans 15 cas (44 %) ont été observées des associations aussi bien avec Myxovirus influenzae, que Mycoplasma pneumoniae ou le bacille de Koch ou un germe figuré ou un cancer.

Virus RS + grippe	2
Virus RS + grippe + tuberculose	2
Virus RS + grippe + mycoplasme	1
Virus RS + tuberculose	4
Virus RS + mycoplasme	4
Virus RS + germe figuré (pleurésie à pneumocoques confirmée par analyse du liquide de ponction)	1
Virus RS + cancer	1

Chez 11 de ces sujets, il a été impossible d'isoler l'atteinte due au virus RS.

Par contre, dans quatre de ces cas le virus s'individualise :

- chez deux tuberculeux en cours de traitement, par un épisode fébrile de 48 heures à 3 jours, sans reprise du processus tuberculeux, tant sur le plan clinique que sur le plan radiologique,

- chez un malade, par un épisode grippal ayant entraîné la découverte d'une tuberculose sous-jacente,

- enfin chez un patient, par un épisode fébrile avec toux et crachats ayant précédé de deux mois une infection bactérienne.

Dans 19 cas (56 %) l'atteinte par le virus RS a paru isolée.

Dans ces 19 observations nous retrouvons :

- 2 bronchopathies aiguës dont une chez un ancien tuberculeux,
- 6 pneumopathies, dont 2 bilatérales et 1 à type de miliaire,
- 2 pleuropneumopathies aiguës dont une chez un ancien tuberculeux,
- 2 décompensations de bronchopathies dyspnéïsantes chroniques,
- 3 hémoptysies ou crachats hémoptoïques, dont 2 chez des anciens tuberculeux, 1 chez un malade porteur de dilatations des bronches,
- 1 décompensation cardiaque,
- enfin, divers 3 cas :
    - 1 réponse sérologique positive lors d'un bilan chez un ancien tuberculeux,
    - 1 ascencion du taux des anticorps chez un sujet présentant une maladie de système,
    - 1 ascencion du taux des anticorps chez un patient atteint de purpura rhumatoïde.

Ceci montre que les renseignements que nous avons pu recueillir sont forcément très fragmentaires. Nous avons quand même pu mettre en évidence :

a) Un mode de début : Le mode de début est volontiers brutal dans plus de 3/4 des cas. Il s'agit de l'installation rapide d'un syndrome infectieux (ou grippal), de la survenue d'un point de côté, de crachats hémoptoïques, de la décompensation d'une affection associée.

Dans 3 cas seulement nous avons noté un début progressif, se marquant par une élévation modérée de la température, en deux ou trois jours, au milieu de signes rhino-pharyngés.

Enfin dans deux cas, l'affection n'a été révélée que par la sérologie, l'étude clinique ne mettant en évidence aucun signe respiratoire.

Début brutal	29	85 %
Début progressif	3	
Dépistage biologique	2	

Signes cliniques de début

Syndrome grippal	6
Crachats hémoptoïques	4
Point de côté	7
Fièvre	22
Rhinite	8
Toux	25
Crachats	18

b) à la phase d'état s'individualisent :

++ Un syndrome général :

L'état général est altéré, l'affection s'accompagnant de fièvre (22 cas) rarement très élevée au-dessus de 39°C (6 cas), l'asthénie et l'anorexie sont habituellement présentes, myalgies et contractures sont souvent constatées, mais en général fugaces.

++ Un syndrome fonctionnel :

La symptomatologie fonctionnelle est dominée par la dyspnée (26 cas) ce qui n'est pas pour nous surprendre dans les conditions de notre recrutement.

- La toux, presque aussi fréquente (25 cas) est volontiers quinteuse, tenace, pénible pour le malade.

- L'expectoration exceptionnellement purulente (1 cas) est volontiers muco-purulente (10 cas) ce qui laisse présager de l'importance des surinfections bactériennes. Signalons également chez quatre personnes la présence de crachats hémoptoïques, mais ici le rôle de la pathologie associée (tuberculose, dilatations bronchiques) paraît déterminant. Cependant le virus RS sur ces terrains fragilisés pourrait jouer le rôle de facteur déclenchant. Les crachats séro-muqueux sont retrouvés dans sept cas.

- Le point de côté se rencontre dans sept observations. Souvent précoce, c'est lui qui amène le malade à consulter, pénible, exacerbé par la toux, il disparaît cependant dans les quelques jours suivant l'entrée à l'hôpital. Chez quatre sujets il était associé à une pleurésie.

++ Un syndrome physique :

En général peu marqué, est lorsqu'il existe (25 cas) banal et peu évocateur.

Il peut s'agir en premier lieu de bronchite aiguë isolée (4) se traduisant par ses signes généraux, fonctionnels et ses râles typiques ; ou de bronchite aiguë, qui survenant chez des bronchitiques (2), des asthmatiques (1), des insuffisants cardio-respiratoires (1) les précipite vers l'insuffisance respiratoire aiguë ; ou encore de bronchite accompagnant un cancer (1) ou une tuberculose (4).

Nous avons observé en second lieu des pneumopathies s'accompagnant d'images radiologiques soit unilatérales (5) soit bilatérales (2) et de râles fins à l'auscultation. Dans un cas il a été décelé une image de miliaire, mais les recherches de laboratoire pour identifier le bacille de Koch ont été négatives. Par ailleurs le malade a bien réagi aussi bien sur le plan clinique que sur le plan radiologique à un traitement antibiotique banal.

Enfin dans trois cas nous avons noté l'existence d'une pleuro-pneumopathie aiguë et dans un cas l'infection a été révélatrice d'une pleurésie tuberculeuse vraisemblable.

Signes cliniques à la période d'état

Fièvre	22
Dyspnée	26
Toux	25
Coryza	5
Point de côté	7
Bronchite	13
Pneumopathies :	8
- unilatérales : 5	
- bilatérales : 2	
- miliaire : 1	
Pleuro-pneumopathies	5

++ Des signes radiologiques :

Ils ont été décelables dans 8 observations parmi les 23 où l'atteinte du virus RS avait pu être isolée.

- Dans deux cas, il s'agit de pneumopathies avec images bilatérales à type d'opacités trabéculaires denses et formations nodulaires.
- Chez trois patients nous trouvons une atteinte unilatérale de la base droite avec augmentation des travées bronchovasculaires à ce niveau, soulignée par des opacités floconneuses.
- Chez une personne nous notons une image de miliaire axillaire gauche.
- Les atteintes pleurales ont été retrouvées chez trois sujets : soit associées à une atteinte parenchymateuse (1) et alors discrètes, simple comblement du sinus costodiaphragmatique, soit dans deux autres cas, il s'agissait d'un épanchement liquidien abondant.

Dans quatre observations où l'atteinte du virus était associée nous avons également trouvé :
- Deux atteintes parenchymateuses pulmonaires = . une opacité trabéculaire dense de l'ensemble du champ pulmonaire gauche portant surtout sur le lobe inférieur et la partie postérieure du lobe supérieur (association du virus RS et de Mycoplasma pneumoniae)

= . une opacité trabéculaire du sommet gauche (association du virus RS, du Mycoplasme et de Myxovirus influenzae)
- Deux atteintes pleurales droites (association du virus RS et de Mycoplasma pneumoniae).

3° - Aspects Biologiques

Nous avons contrôlé systématiquement chez ces malades :

a) La numération formule sanguine : 33 examens ont été contrôlés.

Les affections à virus RS s'accompagnent volontiers d'une formule numération normale : 20 cas.

On a noté neuf fois la présence d'une hyperleucocytose, huit fois chez des insuffisants respiratoires surinfectés, comme en témoignent leurs crachats muco-purulents, ce qui explique le taux élevé des leucocytes.

Dans quatre cas s'observe une neutropénie avec tendance à la monocytose.

b) *La vitesse de sédimentation globulaire* : elle a été chiffrée dans 31 cas.

Normale dans cinq cas, elle se révèle moyennement augmentée chez cinq sujets et franchement accélérée (supérieure à 40 mm à la première heure) chez 21 patients (68 %). Parmi ces vitesses de sédimentation élevées, on relève dix associations (mycoplasme, grippe, tuberculose, bactéries, cancer). Le virus RS seul (11 cas) peut donc entraîner une accélération notable de la vitesse de sédimentation.

c) *Les hémagglutinines à froid* (HAF) : recherchées chez 31 personnes.

Les cryoagglutinines ont été décrites chez des individus sains et dans des maladies très diverses : affections hépatiques (cirrhose), troubles de la crase sanguine, anémies hémolytiques, maladie de Raynaud, affections parasitaires (trypanosomoses, leishmanioses, paludisme), affections bactériennes (Mycoplasma pneumoniae : Thèse de J.C. LEFEVRE 1970) et différentes viroses pulmonaires : grippe, adénoviroses, ornithoses.

Les cryoagglutinines sont absentes dans 19 observations (62 %), présentes dans 12 (38 %), dont 5 à faible taux ou taux dissociés, et 7 à taux notables (dont une fois chez un éthyl, une fois au cours d'une grippe associée, une fois au cours d'une affection à Mycoplasme associée).

4° - Evolution

En règle générale favorable, en milieu pédiatrique, elle est dans notre échantillonnage de patients hospitalisés, volontiers grevée de complications graves. Il était difficile chez ces malades au passé pathologique souvent chargé et pouvant présenter des affections concomitantes,

bactériennes ou virales, de chiffrer exactement le nombre de complications relevant à coup sûr d'une étiologie virale à virus RS. Aussi n'avons nous considéré que les cas où le rôle du virus RS paraissait isolé à l'exclusion de tout autre facteur étiologique. C'est ainsi que nous avons pu noter :

- 3 cas d'expectorations hémoptoïques,
- 2 épisodes de décompensation de bronchopathie dyspnéïsante chronique,
- 1 décompensation cardiaque.

OBSERVATIONS SIGNIFICATIVES

OBSERVATION n° 14

Monsieur D... Marius, âgé de 74 ans, tabagique, éthylique, diabétique ancien (diabète cétosique très instable et mal équilibré découvert en 1964) est hospitalisé le 15 Janvier 1970 à la suite d'un coma hypoglycémique provoqué par une pneumopathie aiguë.

Examen à l'entrée :

Malade asthénié, amaigri (poids : 59 kg), ayant perdu l'appétit.
Température : 37°C.

examen pleuro-pulmonaire : Toux avec expectoration peu abondante.
Dyspnée légère
Les vibrations vocales sont diminuées à droite et l'on note la présence de quelques râles dans le champ pulmonaire droit.

examen cardio-vasculaire : Tension artérielle : 9 x 6
Pouls : 80

Examens complémentaires :

- La formule numération sanguine montre une leucopénie à 3400 globules blancs.
- La vitesse de sédimentation globulaire est accélérée : 55 mm à la première heure, 60 mm à la deuxième heure..
- La cuti réaction est positive. La recherche de BK à l'examen direct et en culture se révèle négative.

- On note la présence d'anticorps froids uniquement actifs en papaïne.
- L'examen radio-tomographique montre des lésions bilatérales à prédominance droite. A droite : sur les coupes postérieures et moyennes, marbrures interhiloclaviculaires avec présence de formations nodulaires. Sur les coupes 9 et 10 : image claire de l'apex avec bronche de draînage. A gauche : infiltrat axillaire supérieur, visible sur les coupes moyennes.
- La bronchoscopie a été très difficile en raison de l'arthrose cervicale. La progression du tube n'a pu se faire au delà du tronc intermédiaire. On n'a noté aucune anomalie orificielle en dehors d'une muqueuse très inflammatoire avec présence de sécrétions abondantes, sans caractère purulent. Présence d'une dyskinésie trachéobronchique.
- La bronchographie lipiodolée droite n'a pas montré d'anomalie du calibre bronchique en particulier du territoire lobaire supérieur.
- Les épreuves fonctionnelles respiratoires ont mis en évidence un syndrome d'insuffisance ventilatoire d'importance moyenne. Sous aleudrine le VEMS augmente de 16,5 %.

Traitement et Evolution :

Le malade a reçu 45 unités par jour d'insuline Novo mixte.

Du point de vue pulmonaire, le diagnostic de tuberculose, évoqué devant l'image radiographique, les signes généraux et l'instabilité du diabète, a été éliminé devant le nettoyage très rapide de l'image pulmonaire. En effet, les radio-tomographies pratiquées un mois et demie après l'entrée dans le service étaient normales. Néanmoins, en raison de l'état général et du diabète, ce sujet a été laissé sous traitement antituberculeux jusqu'aux résultats des cultures qui se sont avérés négatifs.

Monsieur D... Marius quitte le service le 22 Avril 1970.

Sérologie virale pour le virus RS :

- Le 30 Janvier 1970 : 1/128
- Le 9 Février 1970 : 1/128

Plateau élevé d'anticorps signant une affection récente.

OBSERVATION n° 21

Monsieur L... Antoine, âgé de 59 ans, sans domicile fixe, présentant des antécédents de bronchite chronique sans insuffisance respiratoire chronique ni coeur pulmonaire chronique, et des séquelles de pleurésie droite est hospitalisé le 30 Mars 1970 à l'occasion d'une poussée d'exacerbation de bronchite chronique. Par ailleurs ce malade est un alcoolo-tabagique, qui en 1948 a subi une gastrectomie pour ulcus.

Mode de début :

Le 29 Mars, ce patient a présenté une crise dyspneïque brutale qui a motivé l'hospitalisation.

Examen à l'entrée :

Le sujet présente une asthénie intense.
La température est à 37°5C.
La tension artérielle est de 13 x 8.
Le pouls bat à 80 par minute.

examen pleuro-pulmonaire : Toux quinteuse, sèche.
Dyspnée intense d'effort et de decubitus.
On note des râles bronchiques disséminés dans les deux champs pulmonaires surtout aux bases.
L'examen des extrêmités révèle un hippocratisme digital.

l'examen cardio-vasculaire est normal.

Examens complémentaires :

- La formule numération sanguine montre :

Hématies :	4 900 000
Leucocytes :	3 800
Polynucléaires neutrophiles :	48
Lymphocytes :	43
Monocytes :	8

- La vitesse de sédimentation globulaire est normale : 5 mm à la première heure, 12 mm à la deuxième heure.
- On note la présence de cryoagglutinines.
- L'examen radio-tomographique montre une opacité floue de la région moyenne externe à droite.

Traitement et Evolution :

L'état général et l'état pulmonaire du malade ont été progressivement améliorés à l'aide d'antiseptiques et d'analeptiques cardio-respiratoires associés à l'Hexacycline.

Monsieur L... Antoine quitte le service le 27 Mai 1970.

Sérologie virale pour le virus RS :

- Le 3 Avril 1970 : 1/128
- Le 9 Avril 1970 : 1/128

OBSERVATION n° 26

Madame M... Simone, âgée de 39 ans, présentant des antécédents pulmonaires de bronchorrhée depuis 1956, accompagnée d'hémoptysie et compliquée d'abcès pulmonaire de la base droite en 1963, est hospitalisée le 8 Août 1970 à la suite de la survenue de crachats hémoptoïques.

Mode de début :

Après un hiver pénible où la malade a présenté un fébricule avec toux et expectoration, survenue le 1er Août de crachats hémoptoïques qui vont motiver l'hospitalisation.

Examen à l'entrée :

Malade asthéniée, pâle, amaigrie (poids : 48,5 kg)
Température : 37°6 C.

examen pleuro-pulmonaire : toux avec expectoration muco-purulente.
dyspnée d'effort
quelques râles bronchiques à l'auscultation.

examen cardio-vasculaire : Tension artérielle : 12 x 8
Pouls : 80
Auscultation : Eclat de BI, dédoublement de B_2 roulement présystolique, signes en faveur d'un rétrécissement mitral pur.

Examens complémentaires :

- La formule numération sanguine est normale.
- La vitesse de sédimentation globulaire est légèrement accélérée : 17 mm à la première heure et 43 mm à la deuxième heure.
- La cuti réaction et l'intradermo réaction sont négatives. La recherche du BK se révèle également négative.
- On note la présence d'anticorps froids uniquement actifs en papaïne.

- L'examen radio-tomographique révèle une augmentation de la trame vasculaire et des troncs des artères pulmonaires de la région hilaire.
- La bronchoscopie montre une trachée et un arbre bronchique très hyperhémiés. A gauche la muqueuse est nette, les orifices bien visibles. A droite on trouve des sécrétions muco-purulentes, tandis que l'orifice lobaire moyen paraît aplati et montre des sécrétions muqueuses.
- La bronchographie met en évidence : à gauche des dilatations des bronches moniliformes au niveau de la pyramide basale et de la lingula. A droite des dilatations bronchiques légères de la base.
- L'électrocardiogramme fait apparaître une hypertrophie auriculaire gauche, un axe de QRS dévié à droite (+ 100) un bloc de branche droit incomplet.
- Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent un syndrome mixte essentiellement obstructif. Sous aleudrine le VEMS augmente de 24 %.
- Sur la radiographie des sinus on constate une légère diminution de transparence du sinus droit.
- Le microcathétérisme indique la forte probabilité d'une hypertension pulmonaire.
- La scintigraphie pulmonaire met en évidence à gauche, une amputation de la base, à droite, un aspect globulaire ; l'extrême base paraît avoir une vascularisation correcte.

Traitement et Evolution :

A l'entrée cette malade a été mise sous traitement par : Solnicol, Hept-a-myl, Rhinathiol. Son état s'est rapidement normalisé. Elle a quitté le service le 5 Septembre 1970. Cependant le problème de son rétrécissement mitral a été laissé en suspens.

Sérologie virale pour le virus RS :

- Le 8 Août 1970 : 1/16
- Le 20 Août 1970 : 1/128

5° - Epidémiologie

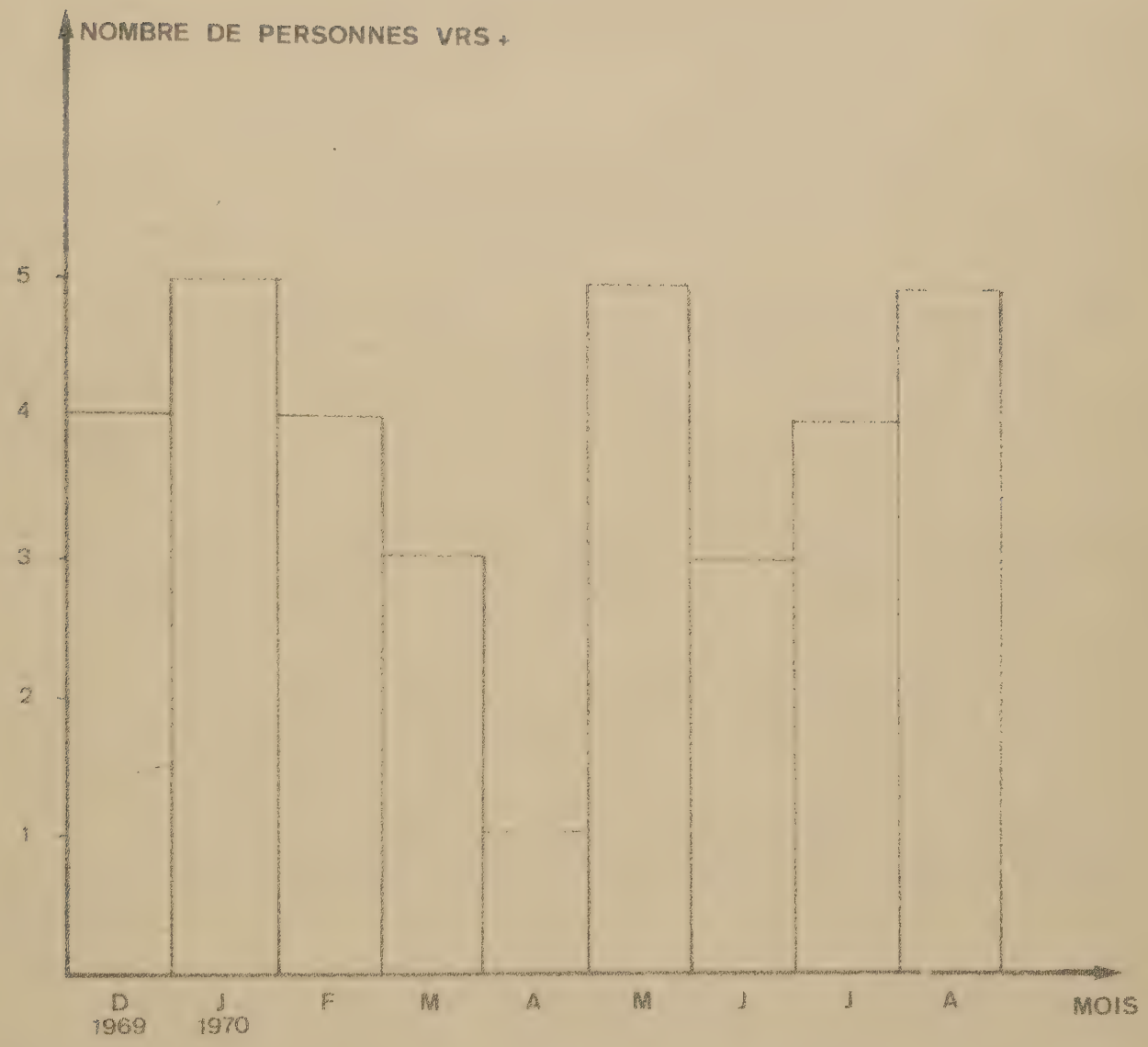
Il était intéressant d'établir la courbe épidémiologique des infections à virus RS pendant les dix mois de notre enquête.

Cependant nous avons dû tenir compte des servitudes du séro-diagnostic, c'est-à-dire de la pente de la courbe d'anticorps, afin de fixer le début probable de l'affection.

Ceci nous amène aux résultats suivants, reproduits sur le tableau ci-contre.

Il résulte de l'exposé des résultats que le virus RS semble intéresser les patients de Pneumologie (qui représentent un recrutement vraiment exceptionnel) selon un mode continu, de faible endémie, contrairement à ce qui se passe chez les enfants ou dans les collectivités d'adultes jeunes.

Il faut noter toutefois une exception remarquable : aux mois de juillet et août 1970 une petite épidémie clinique intéressant sept personnes a été constatée dans un seul pavillon du bloc de Pneumologie, contrôlée par la positivité des séro-diagnostics.



Courbe épidémiologique des infections à virus RS

CHAPITRE III : COMMENTAIRES

De manière générale le patient réagit à l'atteinte par le virus RS en développant une réaction immunologique qui se traduit par la formation d'anticorps sériques fixant le complément.

Ces anticorps décrivent une courbe particulière que quelques cas nous ont permis de saisir : ils sont décelables très rapidement après le début de la maladie et atteignent parfois déjà leur titre maximum. Ils ne vont persister que quelques semaines à quelques mois.

Certains auteurs se sont attachés à la caractérisation des immunoglobulines décelées. HORNSLETH (53) a démontré que l'activité fixant le complément était associée aux fractions IgG (7S) des globulines sériques.

Nous étions mal placés pour envisager l'épidémiologie des affections à virus RS, ce qui explique peut-être l'allure particulière de leur survenance dans le cadre de notre enquête.

Les renseignements complémentaires tant cliniques, radiologiques, que biologiques que nous nous sommes efforcés de rechercher systématiquement montrent :

1° - que le virus RS agit le plus souvent à titre de "parasite" sans que l'on puisse certainement individualiser son potentiel pathologique. Il faut toutefois souligner encore le caractère sélectif de nos malades qui doit jouer un grand rôle dans cette absence de spécificité.

Cependant quelques tableaux (bronchite aiguë, pneumopathie aiguë) ont pu s'individualiser chez des patients absolument -ndemnes de toute autre tare, mais dont le terrain reste celui de notre recrutement. Ceci démontre

que le virus RS peut être à l'origine de manifestations graves comme par exemple les Myxovirus et Mycoplasma pneumoniae.

Dans quelques cas, le virus RS a pu jouer un rôle "bénéfique" dans le dépistage d'affections bien plus importantes, telles que deux tuberculoses.

2° - la fréquence des associations bactériennes ou virales. (5 cas d'associations avec Myxovirus influenzae, 4 cas d'associations avec Mycoplasma pneumoniae). Y a-t-il atteinte concomitante du tractus respiratoire, ou l'atteinte par le virus RS favorise-t-elle, en fragilisant la muqueuse de l'arbre bronchique, une infection ultérieure par un autre agent, ou inversement une infection facilite-t-elle l'action pathogène du virus RS ?

3° - que le virus RS paraît jouer un rôle important dans les poussées d'aggravation des bronchites chroniques (13 observations).

Comme nous l'avons remarqué en étudiant les réactions immunitaires à l'égard du virus RS chez l'homme, il semble que la muqueuse bronchique largement modifiée, fragilisée, chez ces sujets ayant un lourd passé respiratoire, est beaucoup plus sensible à l'action de ce virus.

CONCLUSION

Les données bibliographiques (GARDNER : 38, 39 ; GRAY : 43 ; GRIST : 44 ; HAMPARIAN : 45 ; MORRIS : 79 ; MOSS : 80) sur les différentes méthodes sérologiques de diagnostic des affections dues au virus RS nous ont permis de choisir la réaction de fixation du complément, dont la réalisation technique est simple, les résultats assez rapidement interprétables, pour évaluer le rôle de ce virus dans les services de Pneumologie du Centre Hospitalier de Purpan.

Nous avons rapporté les résultats d'une enquête effectuée du 29 décembre 1969 au 10 octobre 1970 sur 237 paires sériques.

Si chez 34 sujets, soit un pourcentage de 14,3 % -chiffre qui, dans nos statistiques hospitalières, semble affirmer l'importance du virus RS à l'origine des affections respiratoires aiguës, en s'inscrivant après les Myxovirus (41 %) et Mycoplasma pneumoniae (32 %)- la réaction de fixation du complément a donné une réponse positive, la confrontation systématique de nos résultats avec les données de la clinique, de la radiologie et des examens biologiques de routine n'a pas permis, dans la majorité des cas, de rapporter au seul virus RS un rôle pathogène précis. Chez 23 malades (10 %) cependant, le rôle de ce virus pouvait seul être retenu.

Nous devons remarquer que l'action pathogène du virus RS est souvent loin de prendre l'allure clinique typique d'une virose respiratoire et peut donc rester méconnue. Il faudra savoir rechercher sous une apparente complication ou décompensation d'une tare ancienne une atteinte de ce virus, qui, d'autre part, au même titre que les Myxovirus et les Mycoplasmes, est

susceptible de venir compliquer gravement le cours de bon nombre d'affections respiratoires.

C'est pourquoi les techniques de la sérologie apportent au clinicien une touche nouvelle dans l'inventaire étiologique de ces affections.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ADAMS (JM), IMIGAWA (DI), ZIKE (K)
Epidemic bronchiolitis and pneumonitis related to respiratory syncytial virus
JAMA, 1961, 176, 1037-1039

2 - ADAMS (MO), THOMPSON (KM), TOBIN (J.O'H)
Respiratory syncytial virus infection in the North West of England
Arch. ges. Virusforsch, 1963, 13, 268-271

3 - ALESIO (D.D'), WILLIAMS (S) et coll.
Rapid detection and identification of respiratory viruses by direct immunofluorescence.
Appl. Microbiol., 1970, 20, 233-239

4 - ANDERSON (JM), BEEM (MO)
Use of human diploid cell cultures for primary isolation of respiratory syncytial virus
Proc. Soc. Exp. Biol. (NY) 1966, 121, 205-209

5 - ANDREW (JD), GARDNER (PS)
Occurence of respiratory syncytial virus in acute respiratory diseases in infancy
Brit. Med. J., 7 décembre 1963, 1447-1448

6 - BEEM (M), WRIGHT (FH), HAMRE (D), EGERER (R), DEHME (M)
Association of the Chimpanzee Coryza Agent with acute respiratory diseases in children
New Engl. J. Med. 1960, 263, 523-530

7 - BENNETT (GRJr), HAMRE (D)
Growth and serological characteristics of respiratory syncytial virus
J. Infect. Dis., 1962, 110, 8-16

8 - BERGLUND (B), FORSSELL (P), HARVO-NOPONEN (M)
An outbreak among children of respiratory illness caused by respiratory syncytial virus. A serological and clinical study
Acta Paediatr. (Uppsala) 1965, 54, 519-525

9 - BERGLUND (B), KORTEKANGAS (A.E) et coll.
Experimental introduction of guinea pig's middle ear with respiratory syncytial virus
Am. Med. Exp. Fenn., 1966, 44, 523-530

10 - BLOTH (B), ESPMARK (A), NORRBY (E), GARD (S)
The ultrastructure of respiratory syncytial virus (Brief report)
Arch. Ges. Virusforsch., 1963, 13, 582-586

11 - BLOTH (B), NORRBY (E)
Morphology of subunits of respiratory syncytial virus (Brief report)
Arch. Ges. Virusforsch., 1965, 15, 249-252

12 - BLOTH (B), NORRBY (E)
Fractionnement of respiratory syncytial virus components by centrifugation techniques
Arch. Ges. Virusforsch., 1966, 19, 385-392

13 - BRETON (A), SAMAILLE (J), GAUDIER (B)
Isolement du virus syncytial (virus C.C.A. de Morris) au cours de manifestations respiratoires benignes épidémiques chez les prématurés
Arch. Franc. Pédiatr., 1961, 18, 459-467

14 - BRUNNEMANN (H), STELZNER (A) et coll.
Uber das antigenetische Verhalten verschiedener Permanentzellstämme sowie über deren unterschiedliche Verwendbarkeit für die Gewinnung eines komplementbindenden respiratory syncytial Virus antigens
Z. Med. Mikrobiol. Immunol., 1970, 155, 275-282

15 - CAVALLARO (JJ), MAASSAB (HF)
Adaptation of respiratory syncytial virus to brain of suckling mice
Proc. Soc. Exp. Biol. (NY), 1966, 121, 37-41

16 - CAVALLARO (JJ), MAASSAB (HF) et coll.
An immunofluorescent and histopathological study of respiratory syncytial virus encephalitis in suckling mice
Proc. Soc. Exp. Biol. (NY) 1967, 124, 1059-1064

17 - CHANOCK (RM), FINDBERG (L)
Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to Chimpanzee Coryza Agent (C.C.A.) II : Epidemiologic aspects of infection in infants and young children
Amer. J. Hyg., 1957, 66, 291-300

18 - CHANOCK (RM), KIM (HW), VARGOSKO (AJ), DELEVA (A), JOHNSON (KM), CUMMING (C), PARROTT (RH)
Role of respiratory syncytial virus in bronchiolitis, pneumonia and minor respiratory disease. I : Virus recovery and other observations during 1960 outbreak
JAMA, 1961, 176, 647-653

19 - CHANOCK (RM), PARROTT (RH), JOHNSON (KM), MUFSON (MA), KNIGHT (V)
Biology and ecology of two major lower respiratory tract pathogen. Respiratory syncytial virus and Eaton P.P.L.O.
M. POLLARD. Perspectives in Virology. New-York, 1963. HOEBER, Editeur

20 - CHANOCK (RM), PARROTT (RH), VARGOSKO (AJ), KAPIKIAN (AJ), KNIGHT (V), JOHNSON (KM)
Acute respiratory diseases of viral etiology. IV : Respiratory syncytial virus
Amer. J. Publ. Hlth., 1962, 52, 918-925

21 - CHANOCK (RM), ROIZMAN (B), MYERS (R)
Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to Chimpanzee Coryza Agent (C.C.A.) I : Isolation, properties and characterisation
Amer. J. Hyg., 1957, 66, 281-290

22 - CHIN (J), MAGOFFIN (RL) et coll.
Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and trivalent parainfluenzae virus vaccine in a pediatric population
Amer. J. Epidemiol., 1969, 89, 449-469

23 - COATES (HV), CHANOCK (RM)
Experimental infection with respiratory syncytial virus in several species of animals
Amer. J. Hyg., 1962, 76, 302-312

24 - COATES (HV), HENDRICK (L), CHANOCK (RM)
Antigenic differencies between two strains of respiratory syncytial viruses
Proc. Soc. Exp. Biol., 1963, 112, 958-964

25 - COLONELLO (F), SIGNORINI (C) et coll.
Incidenza di infezione da virus sinciziale in corso di morbillo
G. mal. infett., 1967, 19, 67-71

26 - COLONELLO (F), SIGNORINI (C)
Incidenza di infezione da virus respiratorio sinciziale in malattie respiratorie acute indifferenziate
G. mal. infett., 1967, 1967, 19, 911-915

27 - CRONE (PB), HEYCOCK (JB), NOBLE (TC), PATTON (JB)
Serological evidence of infection by respiratory syncytial virus in outbreak of acute bronchiolitis
Brit. Med. J., 13 Juin 1964, 1539-1540

28 - DE MATTIA (R), ANGELA (GC), DI NOLA (F)
Etude séro épidémiologique du virus respiratoire syncytial chez un groupe de population
Rev. Roum. Inframicrobiol., 1966, 3, 149-153

29 - DOGGETT (JE), TAYLOR-ROBINSON (D)
Serological studies with respiratory syncytial virus
Arch. ges. Virusforsch., 1965, 15, 601-608

30 - DOGGETT (JE)
Antibodies to respiratory syncytial virus in human sera from different regions of the world
Bull. OMS, 1965, 32, 849-853

31 - DREJZIN (RS), PONOMAREVA (TI) et coll.
Features of multiplication of respiratory syncytial virus in some tissue cultures
Vop. Virus, 1968, 13, 1, 37-42

32 - DREJZIN (RS), PONOMAREVA (TI) et coll.
Observation of respiratory syncytial virus infection in children and adults in hospitals
Vop. Virus, 1969, 14, 2, 197-202

33 - ECKERT (EA), MAASSAB (HF), CAVALLARO (JJ)
Inner component of respiratory syncytial virus
J. Bact., 1965, 90, 1784-1785

34 - FANDRE (M), DROPSY (G), GOFFIN (R) et coll.
Epidémie de bronchiolite aiguë du nourrisson. Isolement d'un virus respiratoire syncytial
Arch. Franc. Pédiatrie, 1964, 21, 1189-1195

35 - FORSYTH (BR), COATES (HV), CHANOCK (RM)
Biophysical studies of respiratory syncytial virus. II : Identification of two soluble complement-fixing antigens of respiratory syncytial virus
J. Bact., 1966, 91, 1270-1276

36 - FORSYTH (BR)
Identification of respiratory syncytial virus antigens by agar gel diffusion and immunoelectrophoresis
Proc. Soc. Exp. Biol. (NY) 1970, 133, 568-572

37 - FRIEDEWALD (WT), FORSYTH (BR) et coll.
Low temperature grown respiratory syncytial virus in adult volunteers
J. Amer. Med. Ass., 1968, 204, 690-694

38 - GARDNER (PS), ELDERKIN (FM), WALL (AH)
Serological study of respiratory syncytial virus infection in infancy and childhood
Brit. Med. J., 19 décembre 1964, 1570-1573

39 - GARDNER (PS), Mac QUILLIN (J)
Application of immunofluorescent antibody technique in rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infection
Brit. Med. J., 10 août 1968, 3, 340-343

40 - GARDNER (PS), Mac QUILLIN (J) et coll.
Speculation of pathogenesis in death from respiratory syncytial virus infection
Brit. Med. J., 7 février 1970, 327-330

41 - GERNEZ-RIEUX (C), BRETON (A), SAMAILLE (J), GAUDIER (B), LEFEBVRE (G), LELONG (M)
Isolement du virus respiratoire syncytial (C.C.A. de Morris) au cours d'une épidémie de manifestations respiratoires bénignes chez des prématurés
Arch. ges. Virusforsch., 1963, 13, 265-267

42 - GHARPURE (MA), WRIGHT (PF) et coll.
Temperature sensitive mutants of respiratory syncytial virus
J. Virol., 1969, 3, 414-421

43 - GRAY (KG), Mac FARLANE (DE) et coll.
Direct immunofluorescent identification of respiratory syncytial virus in throat swabs from children with respiratory illness
Lancet, 1968, I, 446-448

44 - GRIST (NR), ROSS (CAC), STOTT (EJ)
Influenza, respiratory syncytial virus and Pneumonia in Glasgow, 1962-5
Brit. Med. J., 25 février 1967, n° 5538, 456-457

45 - HAMPARIAN (VV), KETLER (A), HILLEMAN (MR), REILLY (CM), Mac CLELLAND (L), CORNFELD (D), STOCKES (JJr)
Studies on acute respiratory illness caused by respiratory syncytial virus. I : Laboratory findings in 109 cases
Proc. Soc. Exp. Biol., 1961, 106, 717-722

46 - HAMRE (D), LASHOF (JC), MARSHALL (JA)
A study of viruses implicated in acute respiratory diseases in Chicago from October 1958 to June 1959
Amer. Rev. Resp. Dis., 1961, 83, 38-42

47 - HAMRE (D), PROCKNOW (J)
Viruses isolated from natural common cold in the USA
Brit. Med. J., 1961, 71, 1382-1385

48 - HENRY (M), RIFFAT (G), et coll.
Deux épidémies à virus respiratoire syncytial chez des vieillards
Rev. Hyg. Med. Soc., 1969, 22, 117-121

49 - HILLEMAN (MR)
Respiratory syncytial virus
Amer. Rev. Resp. Dis., 1963, 88, n° 3, 181-197

50 - HOLZEL (A), PARKER (L), PATTERSON (WH), et coll.
Virus isolation from throat swabs of children admitted to hospital with respiratory and other diseases. Manchester 1962-64
Brit. Med. J., 6 mars 1965, 614-619

51 - HORNSLETH (A), VOLKERT (M)
The incidence of complement fixing antibodies to the respiratory syncytial virus in sera from Danish population groups aged over 19 years
Acta Path. Microbiol. Scand., 1964, 62, 421-431

52 - HORNSLETH (A)
Acceleration of the growth of respiratory syncytial virus by proflavine
J. Path. Bact., 1966, 92, 210-217

53 - HORNSLETH (A)
Respiratory syncytial virus complement fixing antibodies. Evidence of the 7S nature of antibodies determined with dextran added to the test system
Acta Path. Microbiol. Scand., 1968, 74, 458-459

54 - HORNSLETH (A)
Growth of respiratory syncytial virus in HEp-2 cell cultures. Difference in effect of proflavine and actinomycine D
Acta Path. Microbiol. Scand., 1969, 76, 637-645

55 - JABROV (AA), MOROZENKO (MA)
Possibilité de conservation du virus respiratoire syncytial dans un état lyophilisé (+ cryoscopie)
Tr. inst. exp. Med. AMN (SSSR) 1967, 9, n° 5, 103-104

56 - JOHNSON (KM), CHANOCK (RM), RIFKIND (D), KRAVETZ (HM), KNIGHT (V)
Respiratory syncytial virus. IV : virus shedding, serologic response and illness
JAMA, 1961, 176, 663-667

57 - JOHNSON (KM), BLOOM (HH), MUFSON (MA) et coll.
Natural reinfection of adults by respiratory syncytial virus. Possible relation to mild upper respiratory disease
New Engl. J. Med., 1962, 267, 68-72

58 - JONCAS (J), BERTHIAUME (L), PAVILLANIS (V)
Structure of respiratory syncytial virus
Virology, 38, July 1969, n° 3, 493-496

59 - JORDAN (WSJr)
Growth characteristics of respiratory syncytial virus
J. Immunol., 1962, 88, 581-589

60 - KAPIKIAN (AZ), BELL (JA), MASTROTA (FM), JOHNSON (KM), HUEBNER (RJ) CHANOCK (RM)
An outbreak of febrile illness and pneumonia associated with respiratory syncytial virus infection
Amer. J. Hyg., 1961, 74, 234-248

61 - KAPIKIAN (AZ), MITCHELL (RH) et coll.
An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial virus infection in children previously vaccinated with an inactived respiratory syncytial virus vaccine
Amer. J. Epidemiol., 1969, 89, 405-421

62 - KIM (HW), CANCHOLA (JG) et coll.
Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactived vaccine
Amer. J. Epidemiol., 1969, 89, 422-434

63 - KIM (HW), BELLANTI (JA) et coll.
Respiratory syncytial virus neutralizing activity in nasal secretions following natural infection
Proc. Soc. Exp. Biol. (NY) 1969, 131, 658-661

64 - KINGSTON (D)
Towards the isolation of the respiratory syncytial virus from the environnement
J. Appl. Bact., 1968, 31, 498-510

65 - KISCH (AL), JOHNSON (KM), CHANOCK (RM)
Immunofluorescence with respiratory syncytial virus
Virology (Baltimore) 1962, 16, 177-189

66 - KISCH (AL), JOHNSON (KM), CHANOCK (RM)
A plaque assay for respiratory syncytial virus (28III)
Proc. Soc. Exp. Biol. (NY) 1963, 112, 583-589

67 - KRAVETZ (HM), KNIGHT (V), CHANOCK (RM), MORRIS (JA), JOHNSON (KM), RIFKIND (D), UTZ (JF)
Respiratory syncytial virus. III : Production of illness and clinical observation in adult volunteers
JAMA, 1961, 176, 657-663

68 - KREIS (B), Le QUAN (S)
Bronchopneumopathies virales et de type viral
E.M.C., Sang, fasc. 6003-GO I-5-1969

69 - LEWIS (FA), RAE (ML), LEHMANN (NI), FERRIS (AA)
A syncytial virus associated with epidemic disease of the lower respiratory tract in infants and young children
Med. J. Aust., 1961, 48, 932-933

70 - LEPINE (P)
Techniques de laboratoire en virologie humaine
Masson et Cie, Editeurs

71 - LARIONOV (AS), RITOVA (VV)
Epidemiology pecularity of respiratory syncytial viral infections
J. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol., 1968, n° 7, 78-82

72 - LEVINE (S), HAMILTON (R)
Kinetics of the respiratory syncytial virus growth in HeLa cells (+ protéine + ARN)
Arch. ges. Virusforsch, 1969, 28, 122-132

73 - Mac CLELLAND (L), HILLEMAN (MR), HAMPARIAN (VV), KETLER (A), REILLY (CM) CORNFELD (D), STOCKES (JJr)
Studies of acute respiratory illness caused by respiratory syncytial virus. II : Epidemiology and assessement of importance
New Engl. J. Med., 1961, 264, 1169-1175

74 - Mac QUILLIN (J), GARDNER (PS) et coll.
Rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infection by immunofluorescent antibody techniques
Brit. Med. J., 9 mars 1968, 602-605

75 - Mac QUILLIN (J), GARDNER (PS)
The use of cough/nasal swabs in the rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infection by the fluorescent antibody technique
J. Hyg. (Lond.) 1970, 68, 283-292

76 - MAGUREANU (E), GROBNICU (M), MUSETESCU (M)
Beitrag zur serologischen Diagnose von Respiratory-Syncytial-Virus- Infektionen. Vergleich der Komplementbindungs Reaktion mit der indirekten Hämagglutination
Z. Immun. Forsch., 1966, 131, 21-27

77 - MAJORAVA (LP)
Essai de culture du virus respiratoire syncytial (cellules HeLa + cellules HEp-2. Valeur.)
Lab. DELO, 1969, 120, 679-686

78 - MARQUEZ (A), HSUING (GD)
Influence of glutamine on multiplication and cytopathic effect of respiratory syncytial virus
Proc. Soc. Exp. Biol. (NY) 1967, 124, 95-99

79 - MORRIS (JA), BLOUNT (REJr), SAVAGE (RE)
Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza
Proc. Soc. Exp. Biol., 1956, 92, 544-549

80 - MOSS (PD), ADAMS (O), TOBIN (J.O'H)
Serological studies with respiratory syncytial virus
Lancet 1963, I, 298-300

81 - NARDI (G), VITALI (MA), BASSANETTI (F)
Sindromi respiratorie da virus respiratorio sinciziale
Ann. Sclavo, 1966, 8, 180-196

82 - NELIGAN (G), STEINER (A)
Respiratory syncytial virus infection of the newborn (+ immunofluorescence)
Brit. Med. J., 18 juillet 1970, 146-147

83 - NOMURA (S)
Interaction of respiratory syncytial virus with polyions : enhancement of infectivity with diethylaminodextran
Proc. Soc. Exp. Biol. (NY) 1968, 128, 163-166

84 - NORRBY (E), MARUSYK (H), et coll.
Morphogenesis of respiratory syncytial virus in a green monkey kidney cell line (Vero)
J. Virol., 1970, 6, 237-242

85 - PACCAUD (MF), JACQUIER (C)
A respiratory syncytial virus of bovin origin (+ pneumopathie + immunoreaction)
Arch. ges. Virusforsch, 1970, 30, 327-342

86 - PARROTT (RH), VARGOSKO (AJ), KIM (HW), CUMMING (C), TURNER (HC), HUEBNER (HJ), CHANOCK (RM)
Role of respiratory syncytial virus in bronchiolitis, pneumonia and pharyngitis with bronchitis in children. II : Serologic studies over a 34 month period
JAMA, 1961, 176, 653-657

87 - PAULUZZI (S), FABIANI (F), PAPINI (C)
Pneumopatie acute e infezione da virus respiratorio sinciziale
Il Policlinico (sez. prat.) 29 juillet 1968, 75, n° 30, 965-979

88 - PEACOCK (DB), CLARKE (SKR)
Respiratory syncytial virus in Britain
Lancet, 1961, II, 466

89 - PONOMAREVA (TI), DREJZIN (RS)
Production of immune sera to respiratory syncytial virus
Vop. Virus, 1968, 13, n° 1, 109-113

90 - RECHSTEINER (J), WINCKLER (KC)
Thermal inactivation of respiratory syncytial virus in water and hypertonic solution.
Inactivation of respiratory syncytial virus in aerosol
J. Gen. Virol., 1969, 5, 397-410

91 - REILLY (CM), STOCKES (JJr), Mac CLELLAND (L), CORNFELD (D), HAMPARIAN (VV) KETLER (A), HILLEMAN (MR)
Studies on acute respiratory illness by respiratory syncytial virus. III : Clinical and laboratory findings
New Engl. J. Med., 1961, 264, 1176-1182

92 - RICE (RP), LODA (F)
A roentgenographic analysis of respiratory syncytial virus pneumonia in infants
Radiology, décembre 1966, 87, 1021-1027

93 - RITOVA (VV), LARIONOV (AS) et coll.
The role of respiratory syncytial virus in infection of the respiratory tract among children
Vop. Virus, 1967, 187-192

94 - ROSS (CAC), STOTT (EJ), Mac MICHAEL (S), CROWTHER (IA)
Problems of laboratory diagnosis of respiratory syncytial virus infection in childhood
Brit. Med. J., 9 mai 1964, 1123-1125

95 - ROWE (DS), MICHAELS (RH)
Isolation of the respiratory syncytial virus from a patient with pneumonia
Pediatrics, 1960, 26, 623-629

96 - SANDIFORD (BR), SPENCER (B)
Respiratory syncytial virus in epidemic bronchiolitis of infants
Brit. Med. J., 6 octobre 1962, 881-882

97 - SCHIEBLE (JH), LENNETTE (EH), KASE (A)
An immunofluorescent staining method for rapid identification of respiratory syncytial virus
Proc. Soc. Exp. Biol., octobre 1965, 120, n° 1, 203-208

98 - SCHNEWEIS (KEV), KACHELL (MY), NOLTE (R), SINAPIUS (D), BRANDIS (H)
Respiratory syncytial virus Infektionen im Kindesälter. Klinik und pathologische Anatomie
Deutsche Med. Wschr., 28 janvier 1966, 91, n° 4, 153-158

99 - SCHNEWEIS (KEV), KACHELL (MY), NOLTE (R), SINAPIUS (D), BRANDIS (H)
Respiratory syncytial virus Infektionen im Kindesälter. Virologische Untersuchungen
Deutsche Med. Wschr., 14 janvier 1966, 91, n° 2, 53-55

100 - SEJNBERGAS (M), PALAJKENE (Z)
Titration of antibody for respiratory syncytial virus by means of the indirect immunofluorescence technique
Vop. Virus, 1970, 15, n° 3, 359-360

101 - SENDEROVIC (SF), ZAKSTEL'KAJA (L)
Investigation of interaction of influenza A2 and respiratory syncytial virus under conditions of mixed infection
Vop. Virus 1970, 15, 473-477

102 - SHIGETA (S), HINUMA (Y), et coll.
The cell to cell infection of respiratory syncytial virus in HEp-2 monolayer cultures
J. Gen. Virol., 1968, 3, 129-131

103 - SOMMERVILLE (RG)
Respiratory syncytial virus in acute exacerbations of chronic bronchitis
Lancet, 1963, II, 1247-1248

104 - TAYLOR-ROBINSON (D), DOGGETT (JE)
An assay method for respiratory syncytial virus
Brit. J. Exp. Path., 1963, 44, 473-480

105 - TYRRELL (DAJ)
Discovering and defining the etiology of acute respiratory viral disease
Amer. Rev. Resp. Dis., 1963, 88, 77-84

106 - Viroses des voies respiratoires
Bull. OMS (série rapports techniques) 1969, 408, 61-63

107 - WATERSON (AP), HOBSON (D)
Relationship between respiratory syncytial virus and Newcastle disease-Parainfluenzae group
Brit. Med. J., 3 novembre 1962, 1166-1167

108 - WULFF (H), KIDD (P), WENER (HA)
Respiratory syncytial virus : Observation on antigenic heterogeneity
Proc. Soc. Exp. Biol., 1964, 115, 240-243

109 - WULFF (H), KIDD (P), WENER (HA)
Respiratory syncytial virus : Properties of strains propagated in monkey kidney cell cultures
Proc. Soc. Exp. Biol., 1964, 115, 458-462

110 - YAMAMOTO (K)
Stabilizing effect of inorganic salt on respiratory syncytial virus
Jap. J. Med. Sci. Biol., 1969, 22, 337-339

111 - ZAKSTESKAYA (LYA), ALMEIDA (JD), BRADSTREET (CMP)
Acta Virol., 1967, II, 420-423

Vu et Permis d'imprimer

Toulouse, le 22 Janvier 1971

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE

L. LARENG